

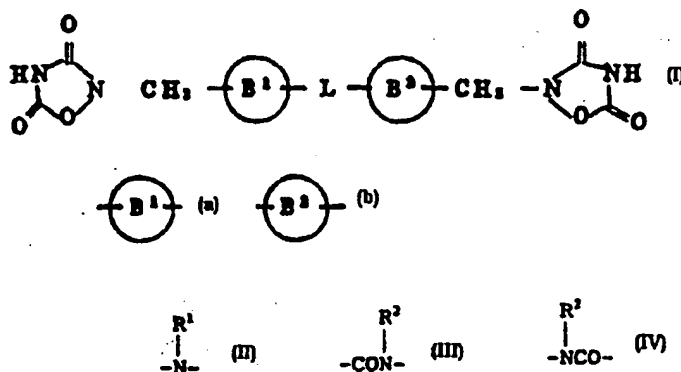


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 271/06, 413/14, A61K 31/41, 31/44		A1	(11) 国際公開番号 WO 94/25448
			(43) 国際公開日 1994年11月10日 (10. 11. 94)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平5/127898 1993年4月30日 (30. 04. 93) JP 特願平5/350209 1993年12月29日 (29. 12. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 新形邦宏 (NIIGATA, Kunihiro) (JP/JP) 〒362 埼玉県上尾市中分二丁目287 Saitama, (JP) 高橋 工 (TAKAHASHI, Takumi) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-210 Ibaraki, (JP) 丸山龍也 (MARUYAMA, Tatsuya) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-311 Ibaraki, (JP) 鈴木貴之 (SUZUKI, Takayuki) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-223 Ibaraki, (JP) 前野恭一 (MAENO, Kyoichi) (JP/JP) 〒300-11 茨城県稲敷郡阿見町大字荒川沖1807番地2-606 Ibaraki, (JP) 恩田健一 (ONDA, Kenichi) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-407 Ibaraki, (JP)		紺谷 徹 (KONTANI, Toru) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代三丁目24番4-603 Ibaraki, (JP) 野城 修 (NOSHIRO, Osamu) (JP/JP) 〒301 茨城県竜ヶ崎市長山六丁目15番9号 Ibaraki, (JP) 小池礼子 (KOIKE, Reiko) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮一丁目14番2号 Ibaraki, (JP) 島谷彰良 (SHIMAYA, Akiyoshi) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9号 Ibaraki, (JP) 入江 高 (IRIE, Jun) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1号 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL BISOXADIAZOLIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規なビスオキサジアゾリジン誘導体

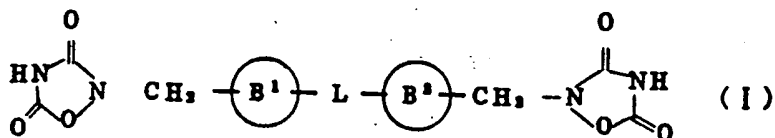


(57) Abstract

A bisoxadiazolidinedione derivative of general formula (I) useful as an insulin-sensitivity improver, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a medicinal composition thereof, wherein (a) and (b) may be the same or different from each other and each represent an optionally substituted phenylene group, and L represents: (1) an oxygen atom, (2) a group of formula (II) (R^1 being a hydrogen atom or a lower alkyl group), (3) a group of the formula: $-\text{S}(\text{O})_n-$ (n being 0, 1 or 2), (4) a group of the formula: $-\text{CO}-$, (5) a group of formula (III) or (IV) (R^2 being a hydrogen atom or a lower alkyl group), or (6) an alkylene or alkenylene group which may be substituted and interrupted by an oxygen atom and/or a sulfur atom, and the like.

(57) 要約

インスリン感受性増強剤として有用な下記一般式(1)で示されるビスオキサジアゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにその医薬組成物。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

—B¹— 及び —B²— : 同一又は異って、置換されていてもよい

フェニレン基、

L : (1) 酸素原子、

(2) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ で示される基 (R¹ は水素原子又は低級アルキル基)、

(3) 式 $-\text{S}(\text{O})_n-$ で示される基 (n は 0.1 又は 2)、

(4) 式 $-\text{CO}-$ で示される基、

(5) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CON}- \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{NCO}- \end{array}$ で示される基 (R² は水素原子又は低級アルキル基)、

(6) それぞれ酸素原子及び/又は硫黄原子で中断されていてもよく、置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基など。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェッコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダードトバゴ
CI コートジボアール	IT イタリア	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロヴァキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴェトナム

明 細 書

新規なビスオキサジアゾリジン誘導体

5 技術分野

本発明は、医薬、特に血糖低下剤（インスリン感受性増強剤）として有用な新規なビスオキサジアゾリジン誘導体及びその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを含有する医薬組成物に関する。

10 背景技術

現在、糖尿病の治療剤として临床上使用されている合成血糖低下剤はスルホニルウレア剤とビグアナイド剤である。しかし、ビグアナイド剤は、乳酸アシドーシスを惹起するので、その適用に制限があり、稀にしか用いられていない。一方、スルホニルウレア剤は、
15 血糖低下作用が確実で副作用も非常に少いが、ときとして低血糖症をひき起こすことがあり、使用に当り十分な注意を払う必要があった。

近年に至り、末梢組織におけるインスリン感受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感受性増強剤が上記合成血糖低下剤に代り
20 うるものとして注目されている。

従来、このようなインスリン感受性増強作用を有する化合物としては、国際公開第92/03425号パンフレット（1992）に記載の化合物等が合成されてきた。

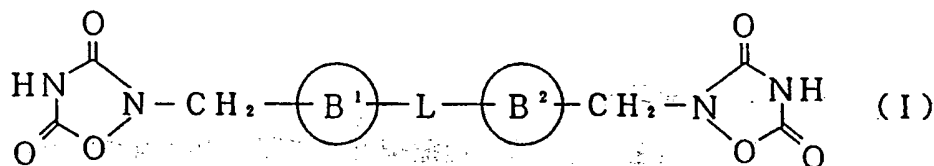
このような情況下、本発明者等は、先にビスオキサ又はチアゾリジン誘導体に優れたインスリン感受性増強作用を有することを見出し、特許出願した〔国際公開93/03021号パンフレット
25

(1993) 参照)。

発明の開示

本発明者らは、インスリン感受性増強作用を有する物質につき、更に鋭意研究した結果、下記一般式 (I) で示されるビスオキサジアゾリジン誘導体が優れたインスリン感受性増強作用を有することを知見し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明によれば、一般式 (I)



[式中の記号は以下の意味を示す。]

B^1 及び B^2 : 同一又は異って、置換されていてもよい

フェニレン基、

L : (1) 酸素原子、

(2) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ で示される基、

(3) 式 $-\text{S}(\text{O})_n-$ で示される基、

(4) 式 $-\text{CO}-$ で示される基、

(5) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CON}- \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{NCO}- \end{array}$ で示される基、

(6) それぞれ酸素原子及び/又は硫黄原子で中断されていてもよく、置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基、又は

(7) 式 $-L^1-\textcircled{A}-L^2-$ で示される基、

R^1 : 水素原子又は低級アルキル基、

n : 0、1 又は 2、

R^2 : 水素原子又は低級アルキル基、

L^1 及び L^2 : 同一又は異って、

(1) 酸素原子、

R^1

(2) 式 $-N-$ で示される基 (R^1 は前記の意味を表わす)、

(3) 式 $-S(O)_n-$ で示される基 (n は前記の意味を表わす)、

(4) 式 $-CO-$ で示される基、

R^2

R^2

(5) 式 $-CON-$ 又は $-NCO-$ で示される基 (R^2 は前記の意味を表わす)、又は

(6) それぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基又はピリジンジイル基]

\textcircled{A} : 置換されていてもよいシクロアルカンジイル基、アリーレン基、又はピリジンジイル基

で示されるビスオキサジアゾリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

が提供される。

本発明化合物は、 $\textcircled{B}^1-L-\textcircled{B}^2$ の連結基を介して、(1, 3,

4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン-2-イル)メチル基が

連結基の双方に結合したビス体である点に化学構造上の特徴を有し、従来のインスリン感受性増強作用を有する化合物とは構造を全く異にする新規化合物である。

以下、本発明化合物につき詳述する。

- 5 なお、本明細書の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

- 従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

- 20 L, L¹ 及び L² が示す「それぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基」は、未置換のアルキレン基、未置換のアルケニレン基、置換されたアルキレン基、置換されたアルケニレン基、酸素原子及び／又は硫黄原子で中断された未置換のアルキレン基、酸素原子及び／又は硫黄原子で中断された未置換のアルケニレン基、酸素

原子及び／又は硫黄原子で中断され、置換されたアルキレン基、酸素原子及び／又は硫黄原子で中断され、置換されたアルケニレン基の全てを意味し、「酸素原子及び／又は硫黄原子で中断された」とは、例えば $-L^3 - X^1 - L^4 -$ あるいは $-L^3 - X^1 - L^4 - X^2 - L^5 -$ (式中、 X^1 及び X^2 は同一又は異って酸素原子又は硫黄原子を、 L^3 、 L^4 及び L^5 は同一又は異ってアルキレン基又はアルケニレン基を意味する) などの如く、アルキレン鎖又はアルケニレン鎖の間に酸素原子及び／又は硫黄原子が介在するものだけでなく、 $-X^1 - L^3 -$ 、 $-L^3 - X^1 -$ 、 $-X^1 - L^3 - X^2 - L^4 -$ 、 $L^3 - X^1 - L^4 - X^2 -$ 、 $-X^1 - L^3 - X^2 - L^2 - X^3 -$ (式中 X^1 、 X^2 、 L^3 、 L^4 は前記の意味を表わし、 X^3 は X^1 、 X^2 と同一又は相異なって酸素原子又は硫黄原子を表わす) などの如く、酸素原子及び／又は硫黄原子が (B^1) 、 (B^2) や (A) の環と直接結合するものをも包含するものである。

これらのアルキレン基やアルケニレン基は、炭素数が1 (ただしアルケニレン基は2) ~ 12個の直鎖状、又は低級アルキル基が置換した分岐状のアルキレン基又はアルケニレン基が好ましく、このようなアルキレン基としては具体的には例えばメチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、1-メチルエチレン基、2-メチルエチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、プロピルメチレン基、イソプロピルメチレン基、ペンタメチレン基、1, 2, 3又は4-メチルテトラメチレン基、1, 2又は3-エチルトリメチレン基、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-又は3, 3-ジメチルトリメチレン基、ヘキサメチレン基、1, 2, 3, 4又は

5-メチルペンタメチレン基、1, 2, 3又は4-エチルテトラメチレン基、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 1, 4-, 2, 2-, 2, 3-, 2, 4-, 3, 3-, 3, 4-又は4, 4-ジメチルテトラメチレン基、ヘプタメチレン基、1, 2, 3, 4, 5又は6-メチルヘキサメチレン基、オクタメチレン基、1, 2, 3, 4, 5, 6又は7-メチルヘプタメチレン基、ノナメチレン基、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7又は8-メチルオクタメチレン基、デカメチレン基、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8又は9-メチルノナメチレン基、ウンデカメチレン基、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9又は10-メチルデカメチレン基、ドデカメチレン基、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10又は11-メチルウンデカメチレン基などが、アルケニレン基としては具体的には例えばビニレン基、プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-メチルビニレン基、2-メチルビニレン基、ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1, 3-ブタジエニレン基、1-メチルプロペニレン基、1-メチル-2-プロペニレン基、ペンテニレン基、1-メチルブテニレン基、1-メチル-2-ブテニレン基、1-メチル-3-ブテニレン基、1, 1-ジメチル-2-プロペニレン基、ヘキセニレン基、2-ヘキセニレン基、3-ヘキセニレン基、4-ヘキセニレン基、5-ヘキセニレン基、1, 3-ヘキサジエニレン基、1, 3, 5-ヘキサトリエニレン基、1-メチル-2-ペンテニレン基、1-メチル-3-ペンテニレン基、1, 1-ジメチル-2-ブテニレン基、1, 1-ジメチル-3-ブテニレン基、ヘプテニレン基、2-ヘプテニレン基、3-ヘプテニレン基、4-ヘプテニレン基、5-ヘプテニレン基、6-ヘプテニレン基、1, 1-ジメチル-2-ペンテニレン基、1, 1-ジメチル-3-ペンテニレン基、1, 1-ジメ

チル-4-ペンテニレン基、2-オクテニレン基、4-オクテニレン基、7-オクテニレン基、1, 3, 5, 7-オクタテトラエニレン基、1, 1-ジメチル-2-ヘキセニレン基、1, 1-ジメチル-3-ヘキセニレン基、1, 1-ジメチル-5-ヘキセニレン基、2-ノネニレン基、4-ノネニレン基、5-ノネニレン基、8-ノネニレン基、1, 1-ジメチル-2-ヘプテニレン基、1, 1-ジメチル-3-ヘプテニレン基、1, 1-ジメチル-4-ヘプテニレン基、1, 1-ジメチル-6-ヘプテニレン基、2-デセニレン基、5-デセニレン基、9-デセニレン基、1, 1-ジメチル-2-オクテニレン基、1, 1-ジメチル-4-オクテニレン基、1, 1-ジメチル-7-オクテニレン基、2-ウンデセニレン基、5-ウンデセニレン基、6-ウンデセニレン基、10-ウンデセニレン基、1, 1-ジメチル-2-ノネニレン基、1, 1-ジメチル-4-ノネニレン基、1, 1-ジメチル-5-ノネニレン基、1, 1-ジメチル-8-ノネニレン基、2-ドデセニレン基、6-ドデセニレン基、11-ドデセニレン基、1, 1-ジメチル-2-デセニレン基、1, 1-ジメチル-5-デセニレン基、1, 1-ジメチル-9-デセニレン基等が挙げられる。

また、これらのアルキレン基やアルケニレン基に置換されていて、もよい置換基としては、ハロゲン原子が好ましく、ハロゲン原子としては具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。また、置換基は1乃至2個含有していてもよい。

(A) が示す「それぞれ置換されていてよいシクロアルカンジイル基、アリーレン基又はピリジンジイル基」は、未置換シクロアルカンジイル基、未置換アリーレン基、未置換ピリジンジイル基、

置換されたシクロアルカンジイル基、置換されたアリーレン基、置換されたピリジンジイル基の全てを意味し、シクロアルカンジイル基としては、炭素数3乃至7個のシクロアルカンジイル基が好ましく、具体的には例えばシクロブタンジイル基、シクロペンタンジイル基、シクロヘキサンジイル基、シクロヘプタンジイル基が挙げられ、このシクロアルカンジイル基の置換基としては1乃至2個以上の低級アルキル基が好ましく、具体的には前記低級アルキル基で示した具体的基が挙げられる。

アリーレン基としては、具体的にはフェニレン基、ナフタレンジイル基、アントラセンジイル基、フェナントレンジイル基などの芳香族炭素環二価基が挙げられる。

アリーレン基やピリジンジイル基あるいは $\text{-(B}^1\text{)-}$ 、 $\text{-(B}^2\text{)-}$ のアリーレン基に置換していてもよい置換基としては、当該技術分野で芳香族炭素環やピリジン環の置換基として用いられているものであれば特に限定はないが、とりわけハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基や、それぞれ低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基又はカルバモイル基などが好適な置換基として挙げられる。

ここに、「ハロゲン原子」や「低級アルキル基」の具体例としては前記のものが挙げられ、「ハロゲノ低級アルキル基」は、前記低級アルキル基の任意の水素原子が1乃至2個以上のハロゲン原子で置換された基を意味し、具体的にはハロゲン原子としてフッ素原子で例示すればフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基などである。

また、「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、

プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、
sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（ア
ミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキ
シ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジ
5 メチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基
などが挙げられる。

さらに、「低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基」は、
未置換のアミノ基及び前記低級アルキル基の具体的な基でモノ又は
ジ置換したアミノ基を意味し、低級アルキル置換アミノ基としては
10 具体的には例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミ
ノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミ
ノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチ
ル（アミル）アミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミ
ノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基などのモノ
15 低級アルキルアミノ基やジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ
プロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、
ジイソブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルア
ミノ基などの対称型若しくは非対称型のジ低級アルキルアミノが挙
げられる。

20 また、「低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」
は、未置換のカルバモイル基及び前記低級アルキル基の具体的な基
でモノ又はジ置換したカルバモイル基を意味し、低級アルキル置換
カルバモイル基としては具体的には、N-メチルカルバモイル基、
N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イ
25 ソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソ
ブチルカルバモイル基、N-sec-ブチルカルバモイル基、N-

tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、
N-ヘキシルカルバモイル等のモノ低級アルキルカルバモイル基、
N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル
基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバ
5 モイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-
N-プロピルカルバモイル基、N-エチル-N-プロピルカルバモ
イル基などの対称型若しくは非対称型のジ低級アルキルカルバモ
イル基が挙げられる。

本発明化合物(I)は、オキサジアゾリジン環に酸性プロトン
10 を有するので、塩基との塩を形成しうる。本発明には、化合物(I)
の製薬学的に許容される塩が包含され、かかる塩としては、ナトリ
ウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムな
どのアルカリ土類金属、アルミニウムなどの三価金属などの無機塩
基との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチ
15 ルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノール
アミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキ
シルアミン、リジン、オルニチンなどの有機塩基との塩が挙げられ
る。

本発明化合物は、オキサジアゾリジンジオンを有しており、その
20 存在に基づく互変異性体が存在する。また、置換基の種類によっ
ては、二重結合あるいは不斉炭素原子を有する場合があります、それらの
存在に基づき幾何異性体や光学異性体が存在する。本発明には、こ
れら異性体の単離されたもの及び混合物の全てが包含される。

また、本発明化合物(I)やその塩は、水和物、各種の溶媒和物
25 として、また結晶多形の物質として単離される場合があります、本発明
にはこれら水和物、エタノール和物などの製薬学的に許容される種

々の溶媒和物あるいは結晶多形の物質も含まれる。

本発明化合物中、特に好ましい化合物としては、 $-(B^1)-$ 、 $-(B^2)-$ 及び $-(A)-$ に置換されていてもよい置換基が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル置換アミノ基、カルバモイル基及び低級アルキル置換カルバモイル基からなる群より選択された1又は2以上で、 L^1 及び L^2 のアルキレン基、アルケニレン基に置換されていてもよい置換基が1又は2以上のハロゲン原子である化合物であり、更に好ましい化合物としては、 $-(B^1)-$ 及び $-(B^2)-$ が同一又は異って、ハロゲン原子、低級アルキル基及びハロゲノ低級アルキル基からなる群より選択された1又は2以上の置換基で選択されていてもよいフェニレン基で、 L が

1) それぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、1又は2以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基、又は

2) 式 $-L^1-(A)-L^2-$ で示される基であって、 L^1 及び L^2 がそれぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、1又は2以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基で、 $-(A)-$ がそれぞれ、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル置換アミノ基、カルバモイル基及び低級アルキル置換カルバモイル基からなる群より選択された1又は2以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルカンジイル基、アリーレン基又はピリジンジイル基である化合物が挙げられる。

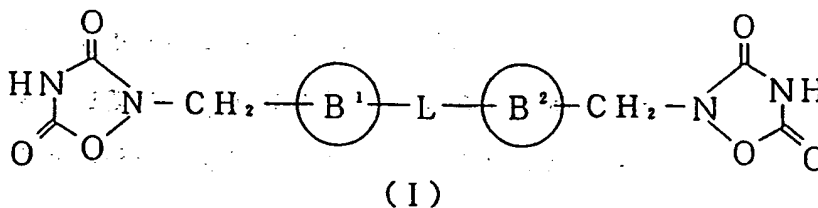
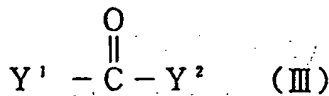
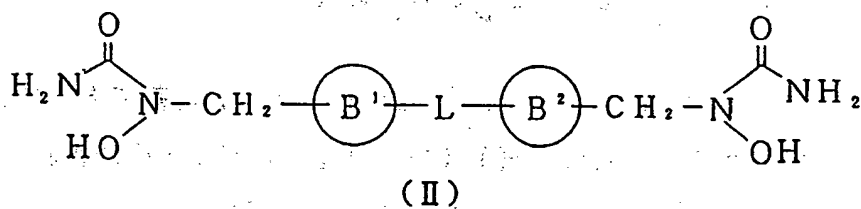
更に至適な化合物としては、以下の化合物が例示される。

- (1) 1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ〕ベンゼン又はその製薬学的に許容される塩。
- (2) 1, 4-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ〕-2-ブテン又はその製薬学的に許容される塩（特にその(Z)体）。
- (3) 1, 9-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ〕ノナン又はその製薬学的に許容される塩。

(製造法)

本発明化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して合成できる。以下にその代表的な製法を例示する。

第1製法



(式中、 $\text{---}(\text{B}^1)\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{B}^2)\text{---}$ 及び L は前記の意味を有し、 Y^1 及び Y^2 は同一又は異って、ハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基又はアリールオキシ基を意味する。)

本発明化合物 (I) は一般式 (II) で示されるビス (N-カルバモイル-N-ヒドロキシアミノメチル) 誘導体と、一般式 (III) で示されるカルボニル化合物とを反応させることにより製造できる。

ここに、化合物 Y^1 及び Y^2 が示すハロゲン原子としては前記のものが挙げられ、アルコキシ基としては特に低級アルコキシ基のみに限定されるものではないが、通常メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基が用いられる。アリールオキシ基、アラルキルオキシ基は、芳香族炭素環オキシ基、芳香族炭素環アルコキシ基であれば特に限定されないが、フェノキシ基あるいはベンジルオキシ基などが一般的である。

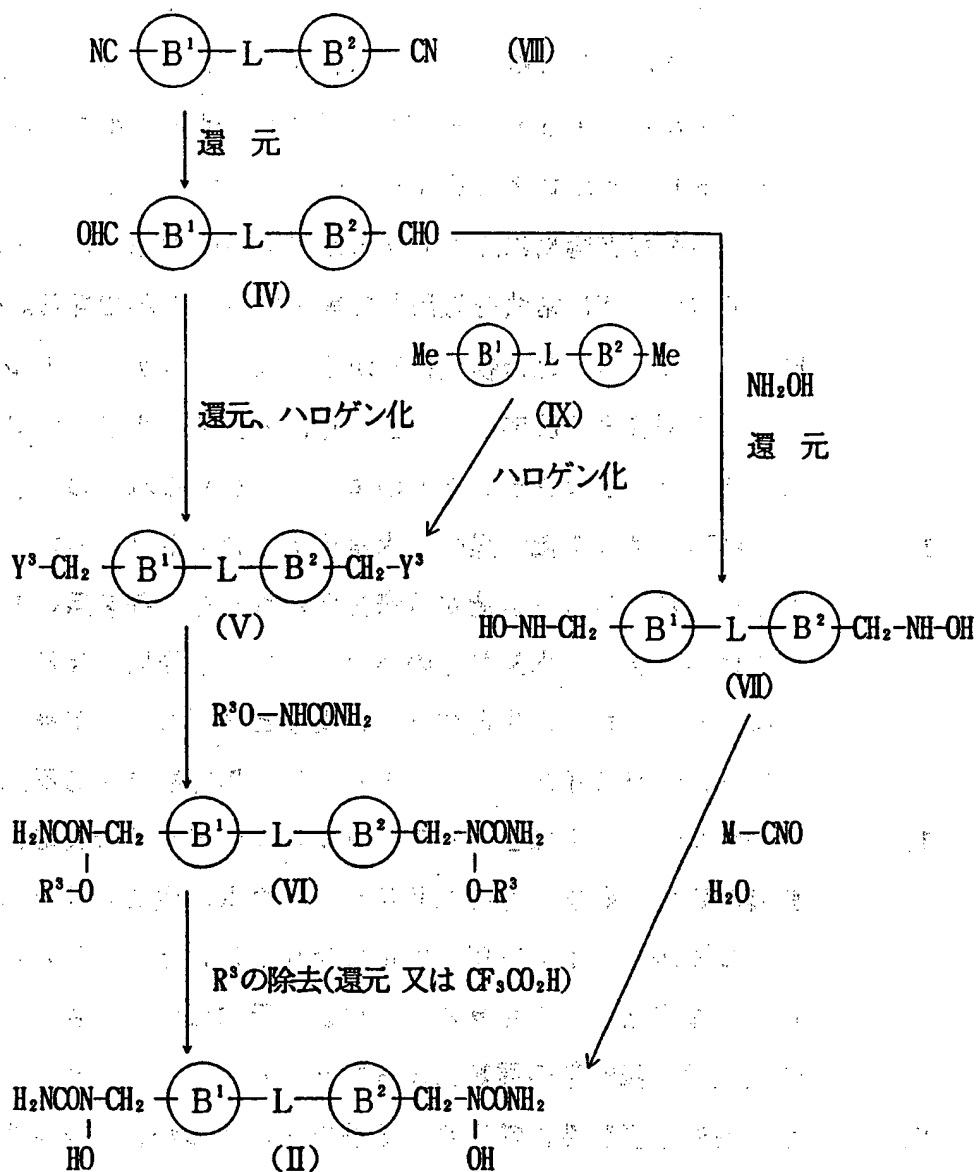
反応は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン (モノグリム)、ビス (2-メトキシエチル) エーテル (ジグリム)、メタノール、エタノール、セロソルブ (商品名・2-エトキシエタノール)、メチルセロソルブ (商品名・2-メトキシエタノール)、ジメチルスルホキシド、スルホラン等反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物 (II) とこれに対し2倍モル乃至過剰モルの化合物 (III) とを、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の存在下、0℃乃至150℃の温度条件下に行うのが有利である。

なお、原料化合物 (II) は、下記反応式で示されるように、

1) 対応するビス (ホルミル) 化合物 (IV) を還元してビス (ヒドロ

キシメチル)化合物とし、これをハロゲン化してビス(ハロゲノメチル)化合物とし、これに保護ヒドロキシ尿素を反応させて、得られるビス(N-保護ヒドロキシ-N-カルバモイルアミノメチル)化合物(VI)から保護基を除去するか、または

5. 2)対応するホルミル化合物(IV)とヒドロキシルアミン及び還元剤との還元的アミノ化により得られるビス(ヒドロキシアミノメチル)化合物(VII)に水の存在下シアン酸アルカリ金属を反応させることにより容易に入手できる。



(式中、 B^1 、 B^2 及び L は前記の意味を有し、 Y^3 はハロゲン原子を、 R^3 は容易に除去できる水酸基の保護基を、M はアルカリ金属を意味する。)

ここに、ハロゲン原子やアルカリ金属は前記のものを意味し、水酸基の保護基としてはベンジル基、p-メトキシベンジル基の如きアラルキル基、tert-ブチル基の如き低級アルキル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基の如きアシル基など容易に除去できる水酸基の保護基が挙げられる。

各工程の反応は常法を適用して実施することができる。例えば、ビス(ホルミル)化合物(IV)からビス(ハロゲノメチル)化合物(V)を製造する反応は、好ましくはメタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類やこれらの混合溶媒など反応に不活性な有機溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなど-CHOより-CH₂OHを製造する際常用される還元剤を用いて還元し、これにハロゲン化水素などのハロゲン化剤を作用させることにより行なわれる。また、化合物(V)よりビス[N-(保護ヒドロキシ)-N-カルバモイルアミノメチル]化合物を製造する反応は、ジメチルホルムアミドなどN-アルキル化反応で常用の反応に不活性な有機溶媒中、好ましくは水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどのN-アルキル化反応で常用の塩基の存在下に化合物(V)と保護ヒドロキシ尿素とを作用させることにより行なわれる。さらに、保護基の脱離は、保護基の種類によって異なるが、トリフルオロ酢酸など水酸基保護基脱離に常用される酸で処理するか、ベンジル基などの保護基のときはPd-Cなどの触媒下接触還元するなど還元によって保護基を脱離させる。

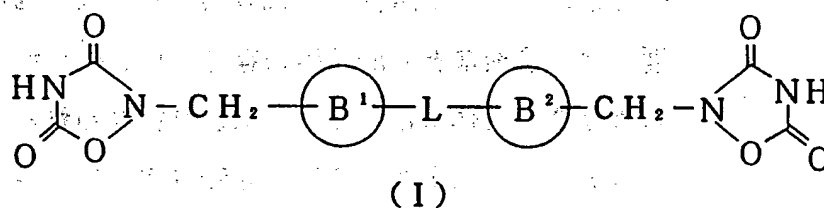
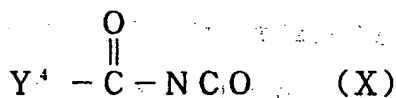
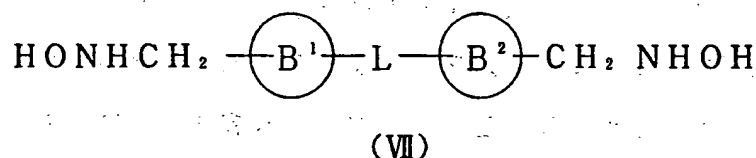
また、化合物(IV)からビス(ヒドロキシメチル)化合物(VII)を製造する反応は、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類などの有機溶媒又は水あるいはこれらの混合溶媒など反応に不活性な溶媒中、

必要により酢酸ナトリウム、p-トルエンスルホン酸などの触媒の存在下に、また必要により共沸脱水装置や脱水剤を用いて、化合物(IV)とヒドロキシルアミン又はその塩とを作用させ、生成するシッフ塩基をボラン-ピリジン錯体、水素化ホウ素ナトリウム等還元のアミノ化に常用される還元剤により還元することによって行なわれる。シッフ塩基は特に単離せずに還元工程に付すこともできる。

化合物(VII)から化合物(II)を製造する反応は、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類などの反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、必要により塩酸などの酸触媒の存在下に、化合物(VII)にシアン酸アルカリ金属を作用させることにより行なわれる。

なお、ビス(ホルミル)化合物(IV)は、 $\text{-(B}^1\text{)-L-(B}^2\text{)-}$ の種類などを勘案し、例えば対応するハライド又はスルホネートとフェノール又はチオフェノールとを塩基の存在下に作用させるエーテル化又はチオエーテル化により、あるいは対応するビス(ニトリル)化合物(VIII)を、ジイソブチルアルミニウムハイドライドなどの還元剤で還元するなど、種々の方法を適用して製造される。また、ビス(ハロゲノメチル)化合物(V)は、例えばビス(トリル)化合物(IX)を原料とするときは、これにハロゲン化剤を作用させることによって製造することもできる。

第2製法



(式中 $\text{---} \text{B}^1 \text{---}$, $\text{---} \text{B}^2 \text{---}$ 及び L は前記意味を有し、 Y^4 はハロゲン原子又はアルコキシ基を、 Y^5 及び Y^6 は同一又は異なってハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基又はアリールオキシ基を意味する。)

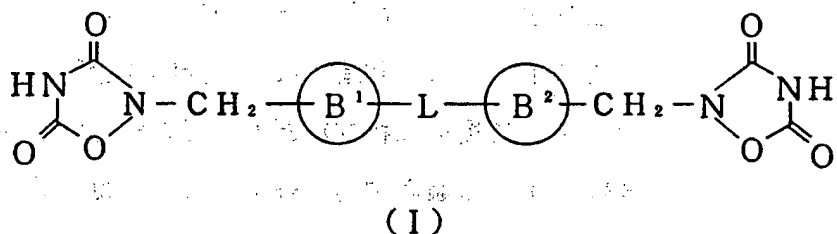
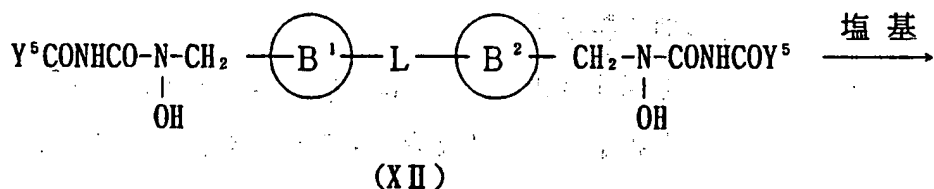
本発明化合物 (I) は、対応するビス (ヒドロシミアミノメチル) 化合物 (VII) を原料として、これに一般式 (X) で示されるイソシアナート類 (X) 又は N-アシル酸イミド類 (XI) を作用させることによって製造することもできる。

ここにハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基やアリールオキシ基としては前記のものが挙げられる。

反応は、原料化合物の種類によって異なるが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホ

ルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒など反応に不活性な溶媒中、化合物 (VII) とこれに対し 2 倍モル乃至過剰モルの化合物 (X) 又は (XI) を用い、必要により水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、冷却下乃至室温下に行うのが有利である。

第 3 製法



(式中 $\text{---}(\text{B}^1)\text{---}$, $\text{---}(\text{B}^2)\text{---}$ L 及び Y^5 は前記の意味を有する)

本発明化合物 (I) は、対応するビス (N-ヒドロキシ-N-アシルアミノカルボニルアミノメチル) 化合物 (XII) を塩基で処理して環化することによっても製造できる。

ここに用いられる塩基は第 3 製法に用いられる塩基であり、化合物 (XII) は第 3 製法において塩基の非存在下に化合物 (VII) と (X) とを作用させることによって製造されるものであって、いわば第 3 製法の間mediateである。

従って、塩基処理の反応は第3製法と同様である。

第4製法

本発明化合物中、L、L'及び/又はL''が-SO-又は-SO₂-である化合物は、対応する-S-又は-SO-である化合物を酸化することによっても製造できる。

酸化は常法を適用して実施することができ、酸化剤としては過ギ酸、過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過フタル酸などの有機過酸や過酸化水素が有利に用いられる。

その他の製造法

本発明化合物は、その構造中、エーテル（チオエーテル）構造、アミド構造、イミノ構造等を有しており、前述したエーテル化、チオエーテル化、アミド化、N-アルキル化、還元的アミノ化などの常法を適用して製造しうるものである。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、各種溶媒和物などとして単離され、精製される。本発明化合物（I）の製薬学的に許容される塩は、通常の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

互変異性体や幾何異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。

また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法〔例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

産業上の利用可能性

本発明化合物（I）及びその塩などは、インスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し、低毒性であり、副作用の少ない糖尿病殊に非インスリン依存型真性糖尿病（II型）や糖尿病の各種合併症の予防治療剤、インスリンとの併用薬剤などとして有用である。

本発明のインスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用は以下の試験法によって確認されたものである。

血糖低下活性

10 4 - 5 wの雄性k kマウスを日本クレア（株）より入手した。動物は高カロリー食（CMF，オリエンタル酵母（株））で個別飼育し体重40 gのものをを用いて試験した。

血糖値の測定は尾静脈より10 μ lの血液を採取し、0.33 Nの過塩素酸100 μ lで除蛋白後、遠心分離を行い上澄相のグルコースをグルコースオキシダーゼ法を用いて測定した。血糖が200 mg / d l以上の動物6匹を1群として試験に供した。

薬剤は0.5 %メチルセルロースに懸濁し4日間毎日経口投与を行なった。薬剤投与前および5日目に尾静脈より血液を採取し上記の方法により血糖を測定した。

20 血糖低下活性は薬剤投与前に対する低下率で表わし、有意の限界値 $p = 0.05$ として統計学的に評価した。

* $= p < 0.05$

** $= p < 0.01$

*** $= p < 0.001$

25 この結果、本発明化合物は優れた血糖低下活性を示した。例えば実施例6の化合物は、30 mg / d a yの投与量で53 %*** の血

糖低下率を示した。しかも、本発明化合物は毒性試験において低毒性であることが確認されている。

一般式 (I) で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で1～2000mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶

液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

なお、出発原料物質にも新規物が含まれており、その製造例も参考例として付記する。


参考例 1

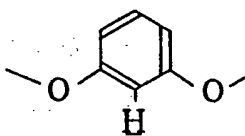
1, 3-ビス（4-ホルミルフェノキシ）ベンゼン 6.36 g をメタノール 30 ml とテトラヒドロフラン 60 ml 混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 0.76 g を加えた。氷冷下 30 分間

攪拌した後、1 N塩酸80 mlを加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を4 N塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液に溶解し室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1）に付し、1, 3-ビス〔（4-クロロメチル）フェノキシ〕ベンゼン6.0 gを得た。

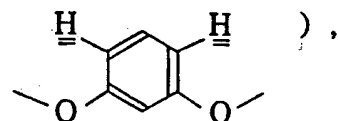
融点：37～39℃

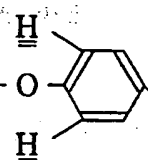
核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆, TMS内部標準）

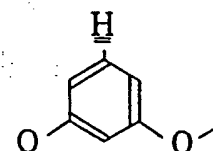
δ : 4.76 (4H, s,  -Cl \times 2),

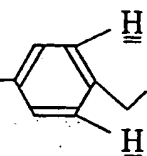
6.67 (1H, t, $J=2.4$ Hz, ),

6.79 (2H, dd, $J=2.4$ and 8.3 Hz,



7.05 (4H, d, $J=8.3$ Hz,  -Cl \times 2),

7.40 (1H, t, $J=8.3$ Hz, ),

7.46 (4H, d, $J=8.3$ Hz,  -Cl \times 2),

参考例 2

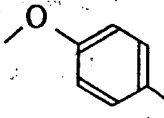
2, 7-ビス (4-ホルミルフェノキシ) ナフタレン (2.24 g, 6.09 mmol) をメタノール (20 ml) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.576 g, 15.2 mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、1 N塩酸 (60 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

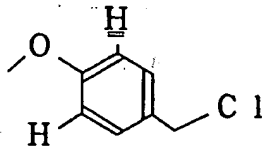
得られた残渣 (1.7 g) を4 N塩酸-1, 4-ジオキサン (20 ml) に加え、室温にて3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し得られた粉末を水、ジエチルエーテルで洗浄し、さらに乾燥して2, 7-ビス (4-クロロメチルフェノキシ) ナフタレン (1.41 g, 57%) を得た。

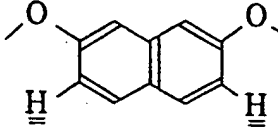
融点 95~97℃

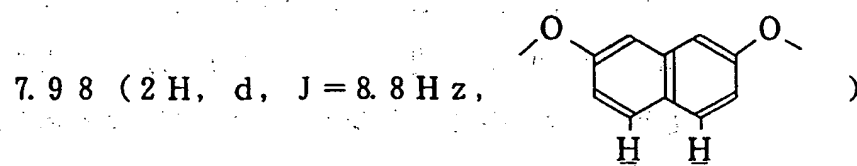
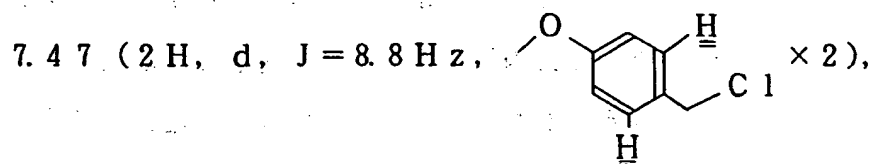
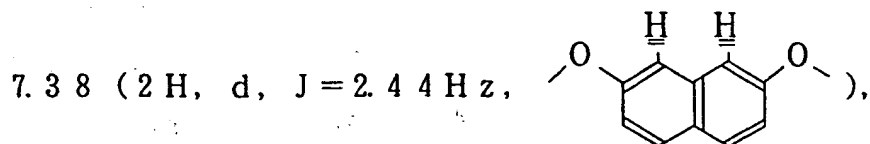
質量分析値 (m/z) : 409 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.78 (4H, s,  $\times 2$),

7.07 (4H, d, J = 8.8 Hz,  $\times 2$),

7.22 (2H, dd, J = 2.44 Hz, ),



上記参考例 1 及び 2 と同様にして、以下の化合物を得た。

ビス [(4-クロルメチル) フェニル] エーテル；

ビス [(4-クロルメチル) フェニル] メタン；

1, 4-ビス [(4-クロルメチル) フェノキシ] ベンゼン；

1, 5-ビス [(4-クロルメチル) フェノキシ] ペンタン；

トランス-1, 4-ビス [(4-クロルメチル) フェノキシ] メチル] シクロヘキサン；

シス-1, 3-ビス [(4-クロルメチル) フェノキシ] シクロヘキサン；

1, 2-ビス [(4-クロルメチル) フェノキシ] ベンゼン

参考例 3

1, 9-ジブロモノナン 21.3 g、4-ヒドロキシベンズアルデヒド 19.8 g 及び炭酸カリウム 21.7 g にジメチルホルムアミド 150 ml を加え 90℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水中に注ぎ、得られた沈殿を水で洗浄後、減圧乾燥して、1, 9-ビス (4-ホルミルフェノキシ) ノナン 26.9 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 368 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.20–1.30 (10H, m),

1.65–1.80 (4H, m), 4.07 (4H, t),

5 7.11 (4H, d), 7.86 (4H, d),

9.86 (2H, s)

参考例3と同様にして以下の化合物を得た。

参考例4

(Z)-1, 4-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-2-ブテン

10 質量分析値 (m/z) : 296 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4.78 (4H, d), 5.97 (2H, t),

7.02 (4H, d), 7.84 (4H, d),

9.90 (2H, s)

15 参考例5

1, 6-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ヘキサン

質量分析値 (m/z) : 326 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.75–1.55 (4H, m),

20 1.75–1.85 (4H, m),

4.10 (4H, t), 7.12 (4H, d),

7.83 (4H, d), 9.89 (2H, s)

参考例6

1, 4-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ブタン

25 質量分析値 (m/z) : 299 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.70 – 1.55 (4 H, m), 4.14 (4 H, m),
7.00 (4 H, d), 7.83 (4 H, d),
9.89 (2 H, s)

参考例 7

- 5 (E) – 1, 4 – ビス (4 – ホルミルフェノキシ) – 2 – ブテン
質量分析値 (m/z) : 297 ($[M+H]^+$)
核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)
 δ : 4.68 (4 H, dd), 6.11 (2 H, m),
7.03 (4 H, d), 7.83 (4 H, d),
10 9.89 (2 H, s)

参考例 8

- 1, 7 – ビス (4 – ホルミルフェノキシ) ヘプタン
質量分析値 (m/z) : 340 (M^+)
核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)
15 δ : 1.10 – 2.10 (10 H, m),
4.05 (4 H, t), 6.98 (4 H, d),
7.82 (4 H, d), 9.88 (2 H, s)

参考例 9

- 1, 3 – ビス [(4 – ホルミルフェノキシ) メチル] ベンゼン
20 質量分析値 (m/z) : 346 (M^+)
核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)
 δ : 5.17 (4 H, s), 7.07 (4 H, d),
7.30 – 7.70 (4 H, m), 7.74 (4 H, d),
9.89 (2 H, s)

25 参考例 10

- 1, 5 – ビス (4 – ホルミルフェノキシ) – 3, 3 – ジメチルペ

ンタン

質量分析値 (m/z) : 340 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

5 δ : 1.09 (6H, s), 1.87 (4H, t),
4.16 (4H, t), 6.97 (4H, t),
7.87 (4H, t), 9.88 (2H, s)

参考例 1 1

シス-1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) シクロペンタン

質量分析値 (m/z) : 311 ($[M+H]^+$)

10 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 1.70-7.50 (6H, m),
4.90-5.20 (2H, m), 6.98 (4H, d),
7.83 (4H, d), 9.89 (2H, s)

参考例 1 2

15 トランス-1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) シクロペン
タン

質量分析値 (m/z) : 311 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

20 δ : 2.10-2.25 (5H, m),
2.51-2.58 (1H, m),
4.88-4.95 (2H, m), 6.97 (4H, d),
8.82 (4H, d), 9.87 (2H, s)

参考例 4 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 1 3

25 1, 8-ビス (4-ホルミルフェノキシ) オクタン

質量分析値 (m/z) : 354 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 0.90 – 2.00 (12 H, m),
4.04 (4 H, t), 6.99 (4 H, d),
7.83 (4 H, d), 9.88 (2 H, s)

5 参考例 14

2, 2'-ビス (4-ホルミルフェノキシ) エチルエーテル

質量分析値 (m/z) : 314 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

10 δ : 3.80 – 4.10 (4 H, m),
4.10 – 4.25 (4 H, m), 7.02 (4 H, d),
7.85 (4 H, d), 9.87 (2 H, s)

参考例 15

1, 2-ビス (4-ホルミルフェノキシ) エタン

質量分析値 (m/z) : 271 ([M+H]⁺)

15 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4.45 (4 H, m), 7.06 (4 H, d),
7.86 (4 H, d), 9.91 (2 H, s)

参考例 16

1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) プロパン

20 質量分析値 (m/z) : 285 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 2.34 (2 H, quint), 4.27 (4 H, t),
7.01 (4 H, d), 7.83 (4 H, d),
9.88 (2 H, s)

25 参考例 17

1, 10-ビス (4-ホルミルフェノキシ) デカン

質量分析値 (m/z) : 383 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 0.90 – 2.00 (16H, m), 4.04 (4H, t),

6.98 (4H, d), 7.82 (4H, d),

5 9.87 (2H, s)

参考例 18

1, 11-ビス (4-ホルミルフェノキシ) ウンデカン

質量分析値 (m/z) : 397 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

10 δ : 0.90 – 2.00 (18H, m), 4.04 (4H, t),

7.00 (4H, d), 7.84 (4H, d),

9.88 (2H, s)

参考例 19

1, 12-ビス (4-ホルミルフェノキシ) ドデカン

15 質量分析値 (m/z) : 411 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 0.90 – 2.00 (20H, m), 4.04 (4H, t),

6.98 (4H, d), 7.82 (4H, d),

9.87 (2H, s)

20 参考例 20

1, 5-ビス (4-ホルミルフェノキシ) - 2, 2, 3, 3, 4,

4-ヘキサフルオロペンタン

質量分析値 (m/z) : 421 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

25 δ : 4.58 (4H, s), 7.08 (4H, d),

7.91 (4H, d), 9.93 (2H, s)

参考例 2 1

p-フルオロベンズアルデヒド 7.7 g、5-クロロレゾルシノー
ル 5.9 g、無水炭酸カリウム 12.3 g をジメチルスルホキシド 50
ml に加え、100℃で12時間攪拌した。反応終了後、水 100
5 ml、酢酸エチル 200 ml を加え分液した。10%食塩水 50 ml
で3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。
得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン
：酢酸エチル（7：1））に付し、1,3-ビス（4-ホルミルフェ
ノキシ）-5-クロロベンゼン 3.5 g を得た。

10 質量分析値 (m/z) : 352 (M^+) (GC-MS)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 6.69 (1H, t, フェニル),

6.88 (1H, d, フェニル),

7.14 (4H, d, フェニル),

15 7.90 (4H, d, フェニル),


9.95 (2H, s, $-CHO$)

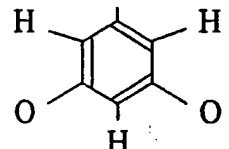
参考例 2 2

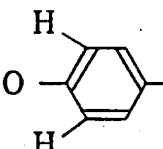
(a) 3,5-ジヒドロキシトルオール 3.72 g、4-フルオロ
ベンゾニトリル 7.62 g をジメチルスルホキシド 50 ml に溶解し、
20 60%水素化ナトリウム 2.52 g を加えた。60℃で4時間攪拌し
た後氷水、酢酸エチルを加え有機層を分取した。10%炭酸カリウ
ム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去
した。残渣をイソプロパノールより再結晶し1,3-ビス（4-シ
アノフェノキシ）-5-メチルベンゼン 5.5 g を得た。

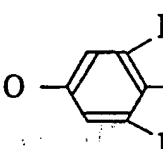
25 質量分析値 (m/z) : 326 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 2.35 (3 H, s,  CH₃),

6.50 – 6.80 (3 H, m, ),


7.04 (4 H, d,  × 2),

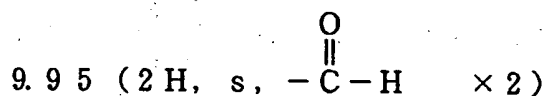
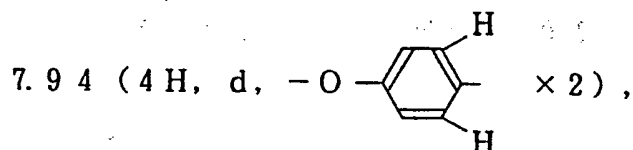
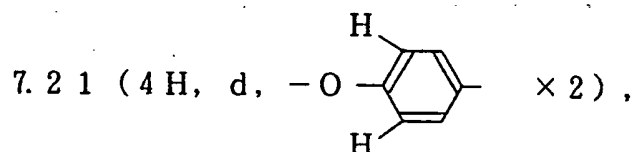
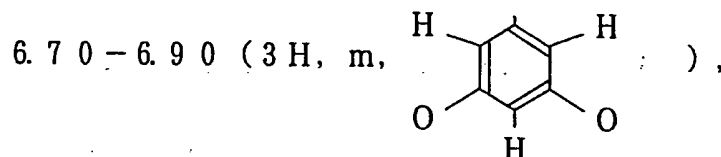
7.62 (4 H, d,  × 2),

(b) 1, 3-ビス(4-シアノフェノキシ)-5-メチルベンゼン7.06 gをメチレンクロリド150 mlに溶解し、氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.02 Mトルエン溶液)53.1 mlを滴下した。氷冷下30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液100 ml、5%硫酸を加え有機層を分取した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え生成する結晶を濾取し、1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-5-メチルベンゼン6.5 gを得た。

質量分析値 (m/z) : 332 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2.34 (3 H, s,  CH₃),



参考例 23

(a) レゾルシノール 1.55 g と 4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンズナイトリル 5.34 g のアセトニトリル 50 ml の溶液に、40%フッ化カリウム-アルミナ 3 g と 18-クラウン-6-エーテル 0.4 g を加えた。反応混合物を一晩加熱還流後、不溶物を濾別し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルより再結晶して、1,3-ビス(4-シアノ-2-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼン 2.40 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 449 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 6.88 (1 H, t), 6.98–7.03 (4 H, m),

7.51 (1 H, t), 7.77 (2 H, d),

7.99 (2H, d)

(b) 参考例22(b)と同様にして1, 3-ビス(4-ホルミル-2-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼンを得た。

質量分析値(m/z): 455 ([M+H]⁺)

5 核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 6.90 (1H, t), 6.99-7.02 (2H, m),

7.07 (2H, d), 7.50 (1H, t),

8.01 (2H, d), 8.22 (2H, d),

9.98 (2H, s)

10 参考例24

(a) 3-(4-シアノフェノキシ)アニリン1.53gのジクロロメタン20mlの溶液に無水トリフルオロ酢酸20mlを加え、反応混合物を室温下30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を2-ブタノン40mlに溶解後、ヨウ化メチル3.14gお

15 よび炭酸カリウム2.09gを加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、不溶物を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に、メタノール30ml、水20ml、炭酸カリウム1.10gを加えた。

反応混合物を2時間加熱還流後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

20 た。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、3-(4-シアノフェノキシ)-N-メチルアニリン1.52gを得た。

質量分析値(m/z): 224 (M⁺)

25 核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 2.82 (3H, s), 3.86 (1H, s),

6.29 (1H, t), 6.36 (1H, d),

6.46 (1H, d), 7.02 (2H, d),

7.18 (1H, t), 7.58 (2H, d)

(b) 参考例 22 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

5 3-(4-シアノフェノキシ)-N-(4-シアノフェニル)-
N-メチルアニリン

原料化合物: 3-(4-シアノフェノキシ)-N-メチルアニリン

質量分析値 (m/z): 325 (M⁺)

10 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 3.37 (3H, s), 6.83-6.91 (4H, m),

7.04-7.06 (3H, m), 7.42 (1H, t),

7.47 (2H, d), 7.63 (2H, d)

(c) 参考例 22 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

15 3-(4-ホルミルフェノキシ)-N-(4-ホルミルフェニル)-
N-メチルアニリン

原料化合物: 3-(4-シアノフェノキシ)-N-(4-シアノ
フェニル)-N-メチルアニリン

質量分析値 (m/z): 331 (M⁺)

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 3.41 (3H, s), 6.88-6.97 (4H, m),

7.07-7.12 (3H, m), 7.44 (1H, t),

7.72 (2H, d), 7.86 (2H, d),

9.79 (1H, s), 9.94 (1H, s)

25 参考例 25

(a) 参考例 23 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェノキシ)ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 385 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

5 δ : 6.78-6.81 (2H, m), 6.95 (1H, t),
7.35 (1H, t), 8.07 (4H, d)

(b) 参考例22(b)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-ホルミル-2, 6-ジフルオロフェノキシ)ベンゼン

10 質量分析値 (m/z) : 391 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 6.64-6.71 (3H, m), 7.24 (1H, t),
7.57 (4H, d), 9.93 (2H, s)

参考例26

15 (a) 参考例23(a)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 449 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

20 δ : 7.16-7.20 (3H, m),
7.44-7.47 (2H, m),
7.60-7.64 (3H, m),
8.16 (2H, d)

(b) 参考例22(b)と同様にして以下の化合物を得た。

25 1, 3-ビス(4-ホルミル-3-トリフルオロフェノキシ)ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 455 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 6.85 (1H, t), 6.98–7.01 (2H, m),
7.22–7.27 (2H, m), 7.37 (2H, d),
5 7.51 (1H, t), 8.14 (2H, d),
10.30 (2H, s)

参考例3と同様にして以下の化合物を得た。

参考例27

1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-4-ニトロベンゼン

10 質量分析値 (m/z) : 363 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 6.8–7.3 (6H, m), 7.8–8.0 (4H, m),
8.14 (1H, d), 9.95 (1H, s),
9.98 (1H, s)

15 参考例28

2, 6-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ベンゾニトリル

質量分析値 (m/z) : 342 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 6.81 (2H, d), 7.25 (4H, d),
20 7.52 (1H, t), 7.96 (4H, d),
10.00 (2H, s)

参考例29

2, 4-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ベンゾニトリル

質量分析値 (m/z) : 343 (M^+)

25 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 6.72 (1H, d), 6.89 (2H, dd),

7.19 (2H, d), 7.21 (2H, d),
7.71 (1H, d), 7.94 (4H, d),
9.96 (2H, s)

参考例 30

5 (a) 参考例 22 (a) と同様に以下の化合物を得た。

1, 3-ビス (4-シアノフェノキシ) -5-メトキシベンゼン

質量分析値 (m/z): 342 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

10 δ : 3.78 (3H, s), 6.34 (1H, t),
6.45 (2H, d), 7.06 (4H, d),
7.63 (4H, d)

(b) 参考例 22 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) -5-メトキシベンゼン

15 質量分析値 (m/z): 348 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 3.78 (3H, s), 6.39 (1H, t),
6.48 (2H, d), 7.13 (4H, d),
7.87 (4H, d), 9.94 (2H, s)

20 参考例 31

(a) 参考例 22 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス (4-シアノフェノキシ) -5-フルオロベンゼン

質量分析値 (m/z): 330 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

25 δ : 6.54 (2H, m), 6.65 (1H, d),
7.10 (4H, d), 7.67 (4H, d)

(b) 参考例 2 2 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-5-フルオロベンゼン

質量分析値 (m/z) : 337 ($[M+H]^+$)

5 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 6.57 (2H, m), 6.67 (1H, d),

7.16 (4H, d), 7.91 (4H, d),

9.96 (2H, s)

参考例 3 2

10 (a) 参考例 2 2 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-シアノフェノキシ)-4-ブロモベンゼン

質量分析値 (m/z) : 392 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 6.8-7.4 (6H, m), 7.6-7.7 (5H, m)

15 (b) 参考例 2 2 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-4-ブロモベンゼン

質量分析値 (m/z) : 396 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 6.8-7.0 (2H, m), 7.0-7.3 (4H, m),

20 7.68 (1H, d), 7.8-8.0 (4H, m),

9.94 (2H, s)

参考例 3 3

(a) 参考例 2 2 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

3, 5-ビス(4-シアノフェノキシ)-N, N-ジメチルアニリ

25 ン

質量分析値 (m/z) : 355 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.94 (3H, s), 6.05 (1H, t),
6.23 (2H, d), 7.04 (4H, d),
7.60 (4H, d)

- 5 (b) 参考例 22 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

3, 5-ビス (4-ホルミルフェノキシ) -N, N-ジメチルアニリン

質量分析値 (m/z) : 361 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

- 10 δ : 2.95 (3H, s), 6.11 (1H, t),
6.27 (2H, d), 7.10 (4H, d),
7.84 (4H, d), 9.92 (2H, s)

参考例 34

- (a) 参考例 22 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

- 15 1, 3-ビス (4-シアノフェノキシ) -4-クロロベンゼン

質量分析値 (m/z) : 346 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 6.8-7.2 (6H, m), 7.6-7.8 (5H, m)

- (b) 参考例 22 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

- 20 1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) -4-クロロベンゼン

質量分析値 (m/z) : 352 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 6.9-7.2 (6H, m), 7.52 (1H, d),
7.8-8.0 (4H, m), 9.94 (2H, s)

- 25 参考例 35

参考例 22 (a) と同様にして処理し、1, 3-ビス (4-シアノ-

2-フルオロフェノキシ)ベンゼンを単離せずに参考例22(b)と同様に処理して以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)ベンゼン

5 質量分析値 (m/z) : 354 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 6.8-6.95 (3H, m), 7.10 (2H, d),

7.39 (1H, t), 7.6-7.8 (4H, d)

9.92 (2H, d)

10 参考例3.6

(a) 参考例22(a)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(2-クロロ-4-シアノフェノキシ)ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 381 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

15 δ : 6.72-6.91 (3H, m), 6.99 (2H, d),

7.5 (1H, m), 7.52 (2H, dd),

7.77 (2H, d)

(b) 参考例22(b)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(2-クロロ-4-ホルミルフェノキシ)ベンゼン

20 質量分析値 (m/z) : 387 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 6.78 (1H, t), 6.90 (2H, dd),

7.06 (2H, d), 7.43 (1H, t),

7.74 (2H, dd), 7.99 (2H, d),

25 9.91 (2H, s)

参考例3.7

(a) 参考例 22 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス (3-クロロ-4-シアノフェノキシ) ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 381 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 6.81 (1H, t), 6.92 (2H, d),

6.97 (2H, dd), 7.10 (2H, d),

7.45 (1H, t), 7.63 (2H, d)

(b) 参考例 22 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス (3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ) ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 387 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 6.7-7.1 (7H, m), 7.47 (1H, t),

7.92 (2H, d), 10.35 (2H, s)

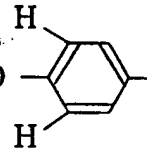
参考例 38

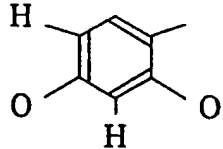
(a) 参考例 22 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

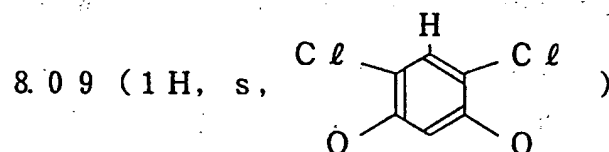
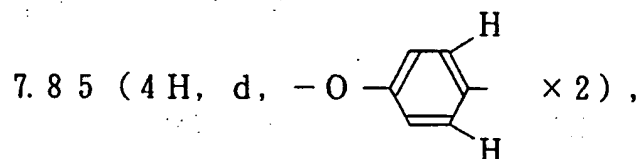
1, 3-ビス (4-シアノフェノキシ) -4, 6-ジクロロベンゼン

質量分析値 (m/z) : 380 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 7.20 (4H, d,  $\times 2$),

7.43 (1H, s, ),

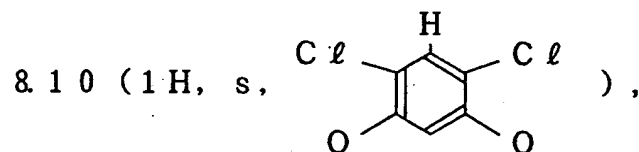
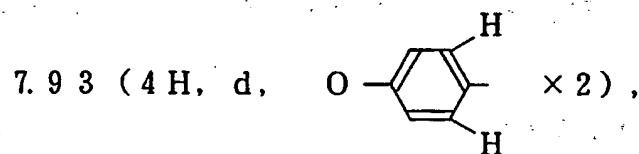
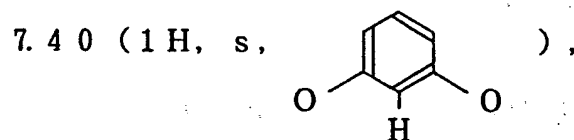
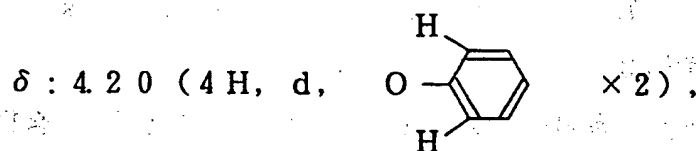


(b) 参考例 22 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス (ホルミルフェノキシ) - 4, 6-ジクロロベンゼン

質量分析値 (m/z): 386 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)



参考例 3 9

(a) 参考例 2 2 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-シアノフェノキシ)-4-エチルベンゼン

質量分析値 (m/z) : 340 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 1.19 (3H, t, $-CH_2CH_3$),

2.58 (2H, q, $-CH_2CH_3$),

6.65-7.70 (11H, m, フェニル)

(b) 参考例 2 2 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(ホルミルフェノキシ)-4-エチルベンゼン

質量分析値 (m/z) : 346 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 1.20 (3H, t, $-CH_2CH_3$),

2.61 (2H, q, $-CH_2CH_3$),

6.70-8.00 (11H, m, フェニル),

9.91 (2H, s, $-CHO \times 2$)

参考例 4 0

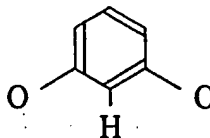
(a) 参考例 2 2 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

3, 5-ビス(4-シアノフェノキシ)ベンズアミド

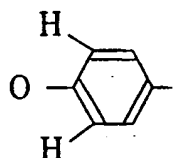
質量分析値 (m/z) : 355 (M^+)

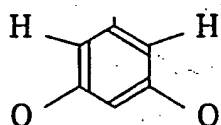
核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

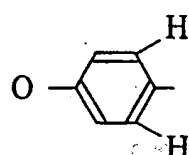
δ : 7.14-7.25 (1H,



),

7.24 (4H, d,  × 2),

7.49 (2H, d, ),

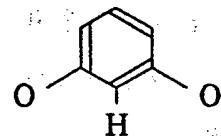
7.88 (4H, d,  × 2)

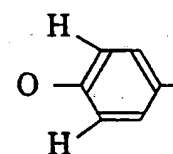
(b) 参考例 22 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

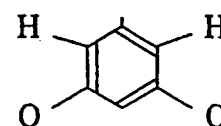
3, 5-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ベンズアミド

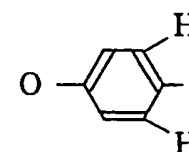
質量分析値 (m/z): 362 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 7.10–7.40 (1H, ),

7.26 (4H, d,  × 2),

7.50 (2H, d, ),

7.97 (4H, d,  × 2),

9.96 (2H, s, -CHO × 2)

参考例 4 1

4-メチルアミノベンゾニトリル 11.4 g のジメチルスルホキシド溶液をカリウム *tert*-ブトキシド 11.6 g とジメチルスルホキシド 100 ml の混合物に室温で滴下した。20 分攪拌後、フル
5 オロベンゾニトリル 10.5 g を反応混合物に加え、さらに 30 分間
室温で攪拌した。全体を水中に注ぎ析出した沈殿を濾取し、水、エ
タノールにて順次洗浄後、乾燥して N, N-ビス(4-シアノフェ
ニル)メチルアミン 17.5 g を得た。

10 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.42 (3H, s), 7.10 (4H, d),

7.58 (4H, d)

参考例 4 2

4, 4'-チオジアニリン 21.7 g に濃塩酸 45 ml と氷を加え
15 氷浴中で亜硝酸ナトリウム 15.2 g の水溶液 50 ml を 30 分かけ
て滴下した。5 分後に炭酸ナトリウムを用いて中和し、シアン化第
一銅 22.4 g 及びシアン化カリウム 38.2 g の水-ベンゼン溶液
(3 : 2) 250 ml に氷冷下滴下した。反応混合物を氷冷下で 2
時間攪拌し、酢酸エチルを加え不溶物を濾去後、有機層を飽和食塩
20 水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム
抽出分画により、ビス(4-シアノフェニル)スルフィド 11.7 g
を得た。

質量分析値 (m/z) : 236 (M⁺)

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

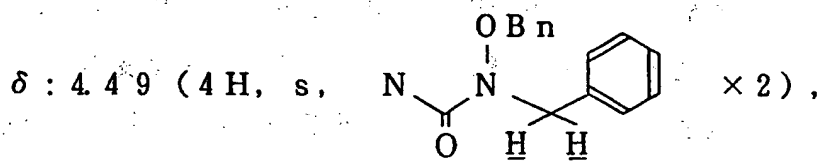
δ : 7.39 (4H, d), 7.53 (4H, d)

実施例 1

(a) 水素化ナトリウム (60% オイルディスパージョン) 2.77 g を無水ヘキサンで洗浄後、ジメチルホルムアミド 200 ml に懸濁し室温下、ベンジルオキシウレア 15.6 g を数回に分け加えた。油浴で加温し内温 100℃ にて 20 分間攪拌し、室温下、ジメチルホルムアミド、100 ml に溶解したビス〔(4-クロルメチル)フェニル〕エーテル 8.4 g を滴下した。再度加温し内温 100℃ にて 30 分攪拌し、氷冷下、1 N 塩酸 100 ml を加えた後、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し粗結晶 15.4 g を得た。エタノール 30 ml より再結晶して、ビス〔[4-(N-カルバモイル-N-ベンジルオキシアミノ)メチル]フェニル〕エーテル 8.5 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 527 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)



4.74 (4H, s, ベンジル),

6.55 (4H, br s, $-NH_2$),

6.90-6.94 (4H, m, フェニル),

7.26-7.28 (4H, m, フェニル),

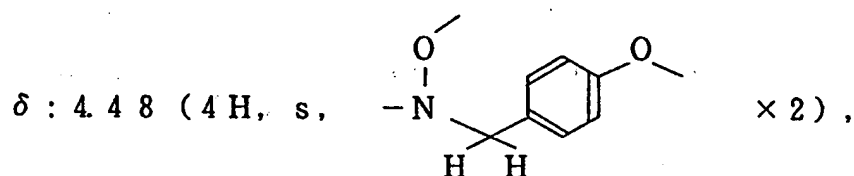
7.33-7.40 (10H, m, フェニル)

(b) ビス〔[4-(N-カルバモイル-N-ベンジルオキシアミノ)メチル]フェニル〕エーテル 5 g をエタノール 200 ml に

溶解し、10%パラジウムカーボン0.5 gを加えた。室温下、ギ酸アンモニウム9.58 gを数回に分けて加え、2時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、残渣を少量のジメチルホルムアミドで数回洗浄し、洗液と合わせて溶媒留去し、粗結晶を得、エタノール洗浄により、ビス〔〔4-(N-カルバモイル-N-ヒドロキシアミノ)メチル〕フェニル〕エーテル2.93 gを得た。

質量分析値 (m/z) : 347 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)



6.35 (4H, s, -NH₂ × 2),

6.93 - 6.96 (4H, m, フェニル),

7.27 - 7.30 (4H, m, フェニル),

9.30 - 9.40 (2H, br s, N-OH)

(c) ビス〔〔4-(N-カルバモイル-N-ヒドロキシアミノ)メチル〕フェニル〕エーテル2.93 gをテトラヒドロフラン100 mlに懸濁し氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液25 mlをゆっくり加えた。均一な溶液とした後、クロルギ酸エチル2.75 gを滴下し室温にて13時間攪拌した。氷冷下に、6N塩酸9 mlを加えた後、酢酸エチル(200 ml × 3)で抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、粗結晶2.77 gを得た。このものを、エタノール30 mlとジオキサン5 mlの混合溶媒より再結晶して、ビス-〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕

フェニル] エーテル 1.63 g を得た。

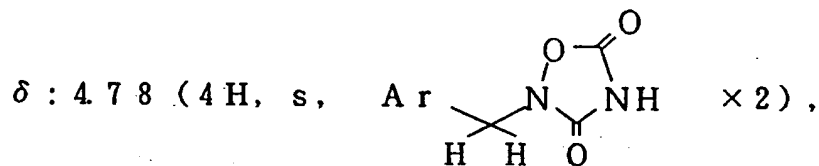
融点 175 ~ 178 °C

元素分析値 (C₁₈H₁₄N₄O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	54.28	3.54	14.07
実験値	53.96	3.69	13.59

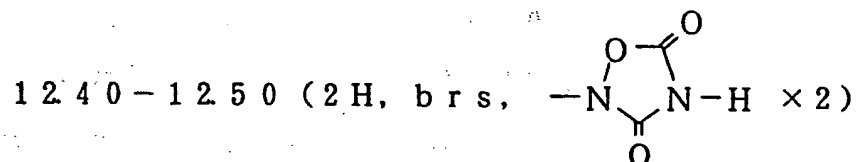
質量分析値 (m/z) : 397 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)



7.03 - 7.05 (4H, m, フェニル),

7.63 - 7.38 (4H, m, フェニル),



以下、上記実施例 1 に記載した方法と同様にして、下記実施例 2 ~ 8 の化合物を合成した。

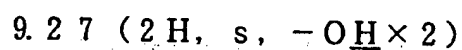
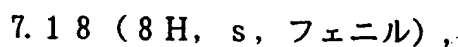
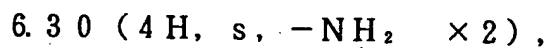
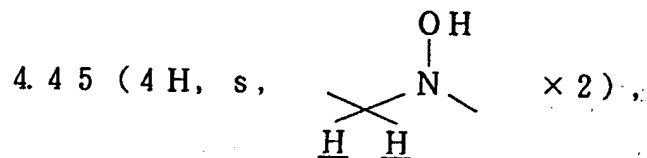
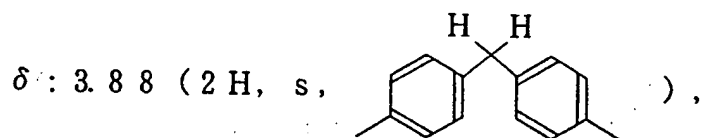
実施例 2

(a) ビス [4 - [[(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル) アミノ] メチル] フェニル] メタン

(b) ビス [4 - [[(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノ] メチル] フェニル] メタン

質量分析値 (m/z) : 345 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)



(c) ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジ
アゾリジン-2-イル) メチル〕 フェニル〕 メタン

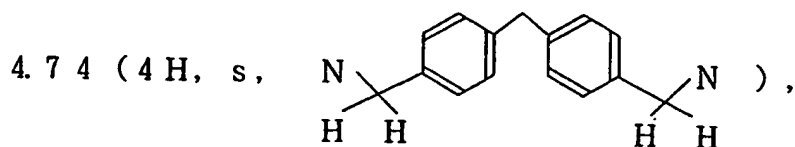
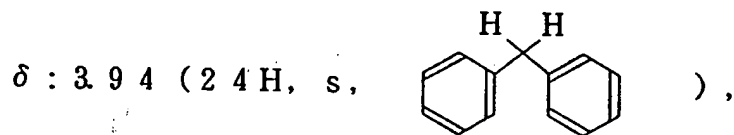
融点 179~180℃

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ として)

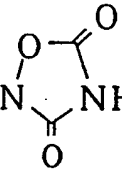
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	57.58	4.07	14.14
実験値	57.11	4.09	13.08

質量分析値 (m/z) : 395 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO, TMS内部標準)



7.23 - 7.27 (8H, m),

12.4 - 12.45 (2H, brs,  $\times 2$)

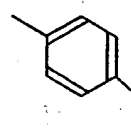
実施例 3

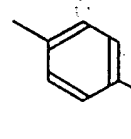
(a) 2, 7-ビス [4 - [[(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル) アミノ] メチル] フェノキシ] ナフタレン

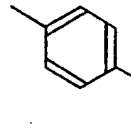
融点 109 ~ 113 °C

質量分析値 (m/z) : 669 ([M+H]⁺)

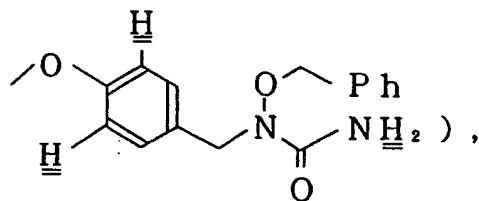
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.52 (4H, s, ),

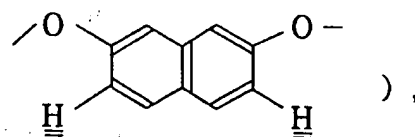
4.76 (4H, s, ),

6.57 (4H, s, ),

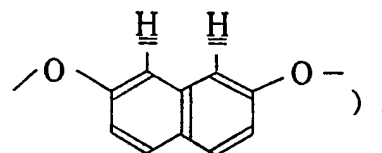
7.01 (4H, d, J = 8.8 Hz,



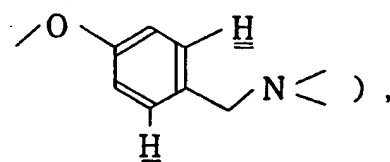
7.17 (2H, dd, $J = 2.4$ and 8.8 Hz,



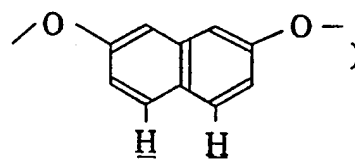
7.25 (2H, d, $J = 2.4$ Hz,



7.28–7.45 (14H, m, フェニルと



7.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz,



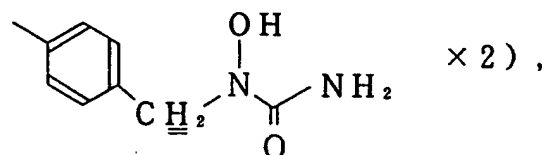
(b) 2,7-ビス[4-[[(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノ] メチル] フェノキシ] ナフタレン

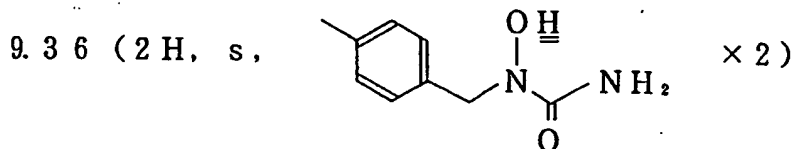
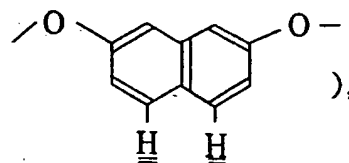
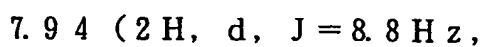
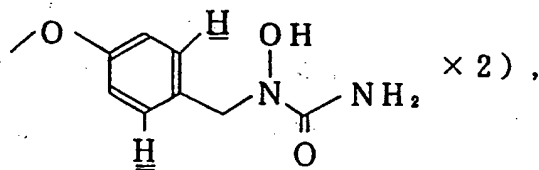
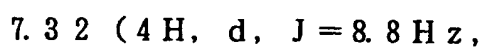
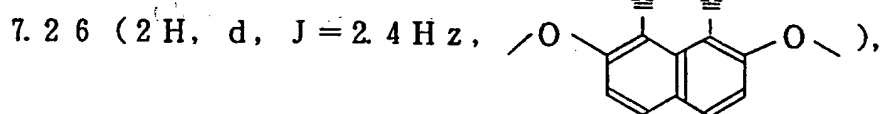
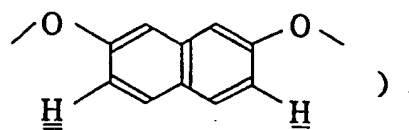
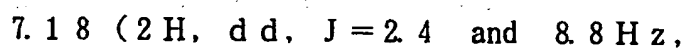
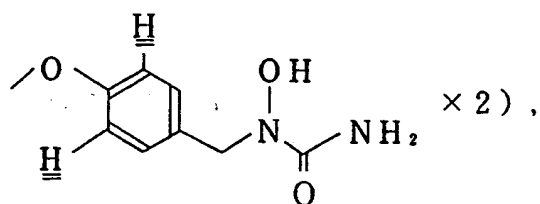
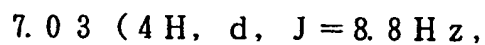
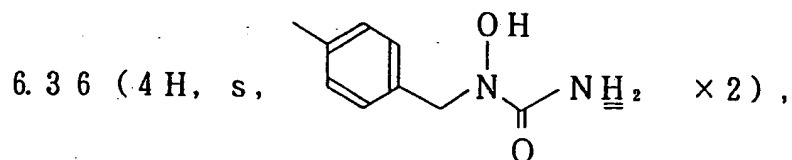
融点 188~192℃

質量分析値 (m/z) : 489 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 4.51 (4H, s,



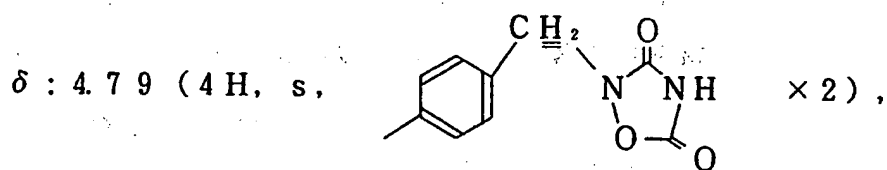


(c) 2, 7-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ〕ナフタレン

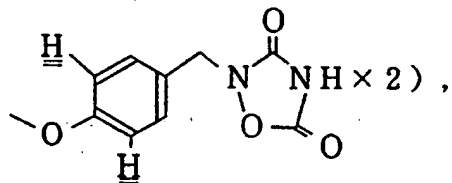
融点 174~176℃

質量分析値 (m/z) : 539 ([M-H]⁻)

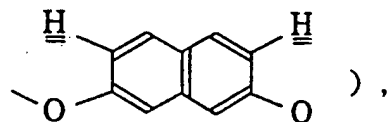
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)



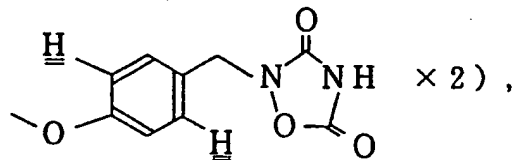
7.09 (4H, d, J = 8.23 Hz,



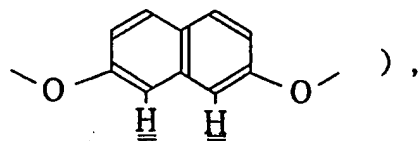
7.22 (2H, dd, J = 2.44 and 8.80 Hz,



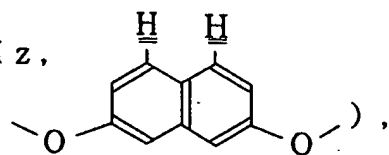
7.38 (4H, d, J = 8.23 Hz,



7.37-7.39 (2H, m,



7.98 (2H, d, J = 8.80 Hz,



12.40-12.55 (2H, brs)

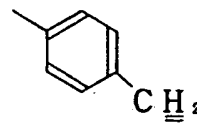
実施例 4

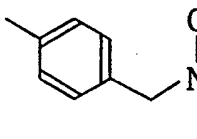
(a) 1,4-ビス[4-[[(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル) アミノ] メチル] フェノキシ] ベンゼン

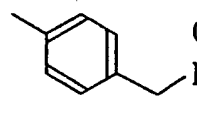
融点 118~122℃

質量分析値 (m/z) : 619 ([M+H]⁺)

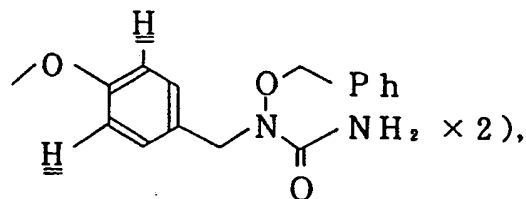
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

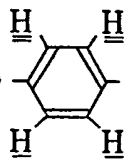
δ : 4.49 (4H, s,  × 2),

4.75 (4H, s,  × 2),

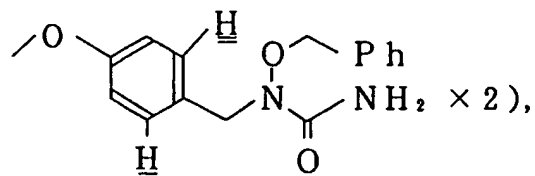
6.55 (4H, s,  × 2),

6.94 (4H, d, J = 8.3 Hz,



7.02 (4H, s, ),

7.28 (4H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$,

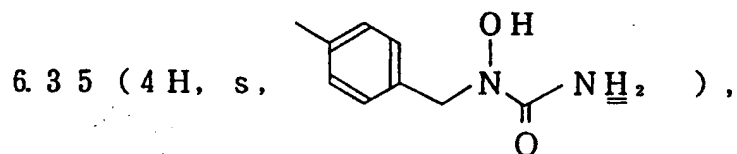
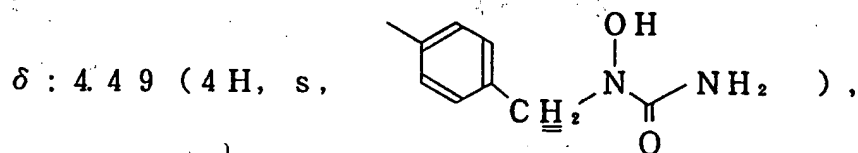


7.30–7.45 (10H, m)

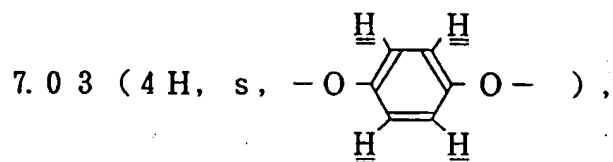
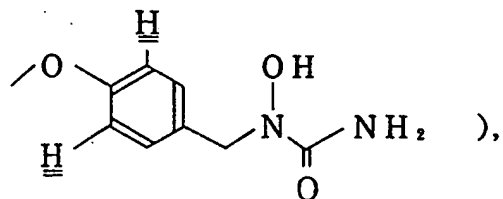
(b) 2, 7-ビス[4-[[(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノ] メチル] フェノキシ] ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 439 ($[M+H]^+$)

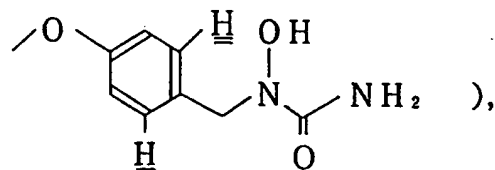
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)



6.96 (4H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$,

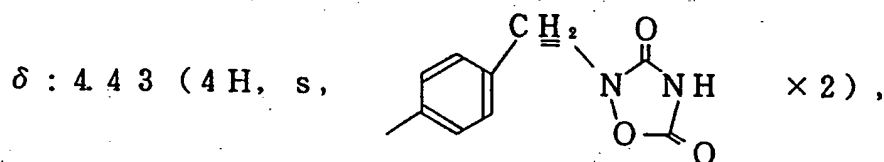


7.29 (4H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$,

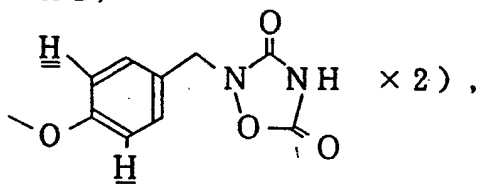


(c) 1,4-ビス〔4-〔(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ベンゼン
質量分析値 (m/z) : 489 ($[M-H]^-$)

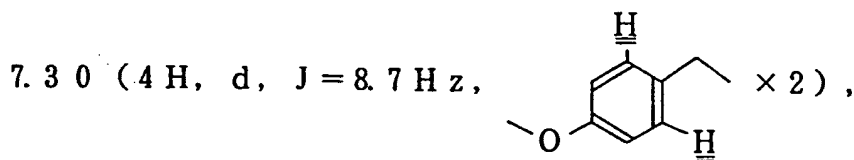
核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, TMS内部標準)



6.97 (4H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$,



7.05 (4H, s, フェニル),



実施例 5

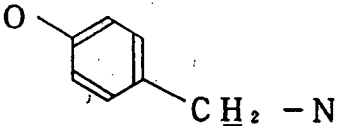
(a) 1,5-ビス〔4-〔〔(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル)アミノ〕メチル〕フェノキシ〕ペンタン
質量分析値 (m/z) : 613 ($[M+H]^+$)

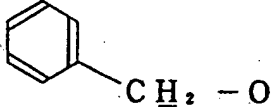
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

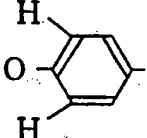
δ : 1.50 - 1.58 (2H, m, O-CH₂-CH₂-O),

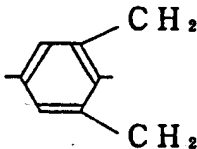
1.70 - 1.79 (4H, m, O-CH₂-CH₂-CH₂-O),


3.94 (4H, t, O-CH₂-CH₂-CH₂-O),

4.44 (4H, s, ) ,

4.72 (4H, s, ) ,

6.84 (4H, d,  × 2) ,

7.17 (4H, d,  × 2) ,

7.30 - 7.43 (10H, m,  × 2) ,

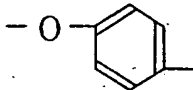
(b) 1, 5-ビス [4- [[(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノ] メチル] フェノキシ] ペンタン

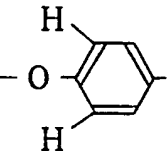
質量分析値 (m/z) : 433 ([M+H]⁺)

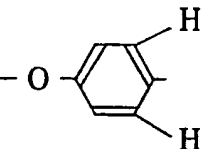
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.45 - 1.90 (6H, m, O-CH₂-CH₂-CH₂-O),

3.97 (4H, t, O-CH₂-CH₂-CH₂-O),

4.43 (4H, s,  $\times 2$),

6.85 (4H, d,  $\times 2$),

7.22 (4H, d,  $\times 2$)

(c) 1,5-ビス〔4-〔(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ペンタン

原料化合物：1,5-ビス〔4-〔(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ)アミノ〕メチルフェノキシ〕ペンタン



融点 156-7℃




元素分析値 (C₂₃H₂₄N₄O₈として)


	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	57.02	4.99	11.56
実験値	56.82	4.94	11.62

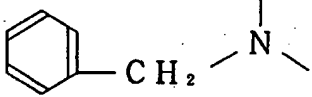
質量分析値 (m/z) : 483 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.53-1.60 (2H, m, O  CH₂  O),

1.73-1.81 (4H, m, O  CH₂  CH₂  O),

3.99 (4H, t, O-CH₂  CH₂ O),


4.71 (4H, s, ) ,
 6.93 (4H, d, フェニル) ,
 7.24 (4H, d, フェニル)


実施例 6

(a) 1, 3-ビス [4- [[(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル) アミノ] メチル] フェノキシ] ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 619 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4.60 (4H, s, -O--CH₂-N × 2) ,

4.71 (4H, s, -CH₂-O × 2) ,

6.60~7.42 (18H, m, フェニル)

(b) 1, 3-ビス [4- [[(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノ] エチル] フェノキシ] ベンゼン

(c) 1, 3-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ベンゼン

原料化合物 : 1, 3-ビス [4- [(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノメチル] フェノキシ] ベンゼン


融点 174-5℃

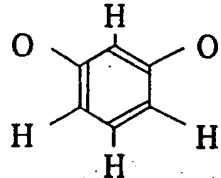
元素分析値 (C₂₄H₁₈N₄O₈ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	58.78	3.70	11.42
実験値	58.69	3.73	11.13

質量分析値 (m/z) : 489 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 4.78 (4H, s, -CH₂-N),

6.50 - 7.42 (4H, m, ),

7.07 (4H, d, フェニル),

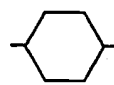
7.37 (4H, d, フェニル)

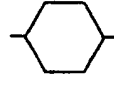
実施例 7

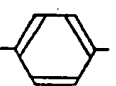
(a) トランス-1, 4-ビス { [4- [[(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル) アミノ] メチル] フェノキシ] メチル] シクロヘキサン

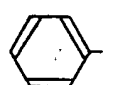
質量分析値 (m/z) : 653 ($[M+H]^+$)

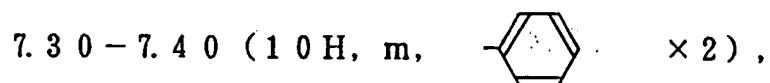
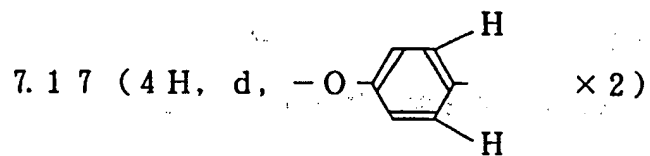
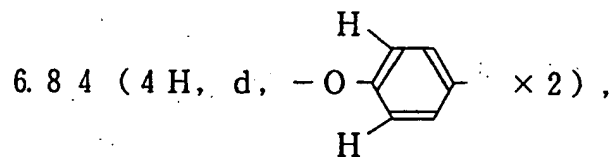
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.00 - 1.90 (10H, m, ),

3.75 (4H, d, -O-CH₂--CH₂-O-),

4.44 (4H, s, -O--CH₂-N $\times 2$),

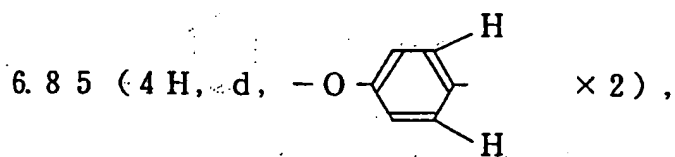
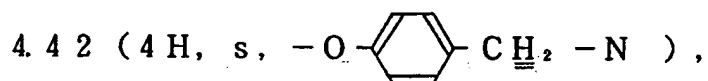
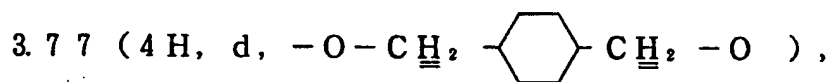
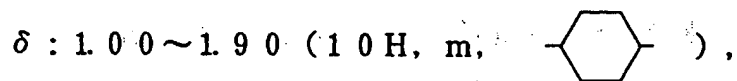
4.72 (4H, s, -CH₂-O $\times 2$),

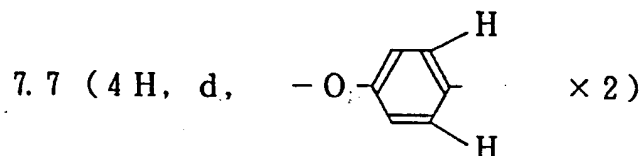


(b) トランス-1,4-ビス[[4-[[[(N-カルバモイル
-N-ヒドロキシ) アミノ] メチル] フェノキシ] メチル] シクロ
ヘキサン

質量分析値 (m/z) : 473 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)





(c) トランス-1, 4-ビス〔〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕メチル〕シクロヘキサン

原料化合物: トランス-1, 4-ビス〔〔4-〔(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ)アミノメチル〕フェノキシ〕メチル〕シクロヘキサン

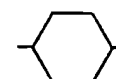
融点 175-6℃

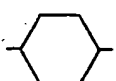
元素分析値 (C₂₈H₂₈N₄O₈として)

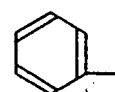
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.54	5.38	10.68
実験値	59.67	5.48	10.07

質量分析値 (m/z) : 523 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.00~2.00 (10 H, m, ) ,

3.79 (4 H, d, -CH₂--CH₂-) ,

4.70 (4 H, s, -CH₂-N) ,

6.93 (4 H, d, フェニル)

実施例 8

(a) シス-1, 3-ビス [4- [[(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル) アミノ] メチル] フェノキシ] シクロヘキサン

(b) シス-1, 3-ビス [4- [[(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノ] メチル] フェノキシ] シクロヘキサン

(c) シス-1, 3-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] シクロヘキサン

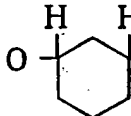
原料化合物: シス-1, 3-ビス [4- [(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノメチル] フェノキシ] シクロヘキサン


アモルファス

質量分析値 (m/z): 495 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.20-2.50 (8H, m, シクロヘキシル),

4.39-4.50 (2H, m, ) ,

4.70 (4H, s, -CH₂-N) ,

6.98 (4H, d, フェニル)

実施例 9

(a) 1, 2-ビス [4- [[(N-ベンジルオキシ-N-カルバモイル) アミノ] メチル] フェノキシ] ベンゼン

(b) 1, 2-ビス [4- [[(N-カルバモイル-N-ヒドロキシ) アミノ] メチル] フェノキシ] ベンゼン

(c) 1, 2-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ベンゼン

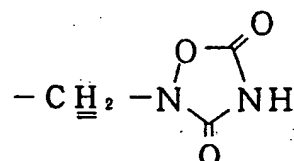
融点 105~112℃

元素分析値 (C₂₄H₁₈N₄O₈・1.4H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	55.90	4.07	10.87
実験値	56.14	3.95	10.53

質量分析値 (m/z) : 487 ([M-H]⁻)

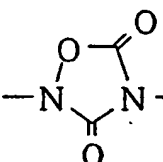
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.73 (s, 4H,  × 2),

6.85-6.88 (m, 4H, フェニル),

7.16-7.19 (m, 2H, フェニル),

7.24-7.29 (m, 6H, フェニル),

12.0-13.0 (brs, 2H,  × 2)

実施例 10

(a) (Z)-1, 4-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-2-ブテン9.85g、ヒドロキシアミン塩酸塩6.91g、及び酢酸ナトリウム8.20gに水-メタノール(12:88)225mlを加え0.5時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、(Z)-1, 4

- ービス [4- (N-ヒドロキシイミノメチル) フェノキシ] -2-ブテン 1.04 g の粗結晶を得た。得られた粗結晶 1.74 g をエタノール-テトラヒドロフラン (1:2) 60 ml に溶解し、氷水冷却下ボラン-ピリジン錯体 1.1 ml を加え、1.25 時間攪拌した。反応混合物に 10% 塩酸 12 ml を滴下し氷水冷却下で 0.5 時間、室温で 4.5 時間攪拌した後、飽和炭酸カリウム水溶液を加えた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1) 溶出分画より、
- (Z)-1, 4-ビス [4- (N-ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -2-ブテン 0.86 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

- δ : 3.79 (4H, s), 4.69 (4H, d),
- 5.8-5.9 (4H, m), 6.88 (4H, d),
- 7.24 (4H, d)

- (b) (Z)-1, 4-ビス [4- (N-ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -2-ブテン 0.86 g をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 40 ml に溶解し、濃塩酸 1 ml を滴下した後、1 N シアン酸カリウム水溶液 7.5 ml を加え室温で 1.25 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 1 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、(Z)-1, 9-ビス [4- [(1-ヒドロキシウレイド) メチル] フェノキシ] -2-ブテン 1.02 g の粗結晶を得た。

(c) (Z)-1, 4-ビス [4- [(1-ヒドロキシウレイド)

メチル] フェノキシ] - 2 - ブテン 0.75 g をテトラヒドロフラン
 20 ml に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 6.9 ml を加えて、
 氷水冷却下、クロロギ酸エチル 0.66 ml を滴下した。室温で 49
 時間攪拌後、反応混合物に 6 N 塩酸を加え pH 1 とし、酢酸エチル
 5 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10 : 1) 溶出分
 画より得られた粗生成物をメタノールから再結晶して、(Z) - 1,
 4 - ビス [4 - [(3, 5 - ジオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリ
 10 ジン - 2 - イル) メチル] フェノキシ] - 2 - ブテン 0.31 g を得
 た。

(b) の目的物

質量分析値 (m/z) : 417 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

15 δ : 4.43 (4H, s), 4.70 (4H, d),
 5.87 (2H, t), 6.52 (4H, s),
 6.89 (4H, d), 7.20 (4H, d),
 9.24 (2H, s)

(c) の目的物

20 融点 139 ~ 144 °C

元素分析値 ($C_{22}H_{20}N_4O_8$)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	56.41	4.30	11.96
実験値	56.25	4.24	11.85

25 質量分析値 (m/z) : 467 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 4.73 (4H, d), 5.87 (2H, t),
 6.98 (4H, d), 7.26 (4H, d),
 12.42 (2H, brs)

実施例 11

5 (a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 9-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ノナン

原料化合物 : 1, 9-ビス (4-ホルミルフェノキシ) ノナン

質量分析値 (m/z) : 403 ($[M+H]^+$)

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.25-1.45 (10H, m),
 1.65-1.75 (4H, m), 3.33 (2H, s),
 3.77 (4H, s), 3.92 (4H, t),
 6.85 (4H, d), 7.29 (4H, d)

15 (b) 1, 9-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ノナン 1.07 g をテトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド (4:1) 75 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、氷冷下でエトキシカルボニルイソシアナート 0.75 ml を滴下した。10 分間攪拌後 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を水冷却下滴下し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水を用いて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (40:1) 溶出分画より得られた粗生成物 0.78 g をメタノールから再結晶して 1, 9-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ノ

20

25

ナン0.69 gを得た。

融点 149～151℃

元素分析値 ($C_{27}H_{32}N_4O_8$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
5	理論値	59.99	5.97	10.36
	実験値	60.00	5.98	10.36

質量分析値 (m/z) : 541 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

10 δ : 1.25-1.45 (14H, m), 3.95 (4H, t),
4.70 (9H, s), 6.92 (4H, d),
7.23 (4H, d), 12.42 (2H, brs)

実施例12

(a) 1, 4-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ブタン3.98 g
をテトラヒドロフラン-メタノール(5:1) 10.5 mlに溶解し、
15 氷水冷却下水素化ホウ素ナトリウム1.23 gを加え、室温で1.5時
間攪拌した後、1N塩酸100 mlを加え室温で攪拌し、析出して
きた沈殿を濾取した。得られた粗生成物を水、メタノールで順次洗
浄し、減圧下で乾燥して、1, 4-ビス(4-ヒドロキシメチルフ
ェノキシ)ブタン3.38 gを得た。

20 (b) 4N塩酸-1, 4-ジオキサン溶液2.5 mlに1, 4-ビス
(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ブタン1.78 gを加え65℃
で0.5時間攪拌した溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水、メタノ
ールで順次洗浄し、減圧下で乾燥して1, 4-ビス(4-クロロメ
チルフェノキシ)ブタン1.95 gを得た。

25 (a) の目的物

質量分析値 (m/z) : 302 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.80 - 4.20 (4H, m), 4.39 (4H, d),
5.01 (2H, t), 6.87 (4H, d),
7.20 (4H, d)

5 (b) の目的物

質量分析値 (m/z) : 338 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.85 - 2.15 (4H, m),
3.97 - 4.10 (4H, m),
10 4.56 (4H, s), 6.85 (4H, d),
7.29 (4H, d)

(c) ジメチルホルムアミド20mlに60%水素化ナトリウム
0.41gとベンジルオキシウレア1.71gを加え80℃で7.5時間
攪拌した。反応混合物に1, 4-ビス(4-クロロメチルフェノキ
シ)ブタン1.74gを室温に加え、95℃で0.5時間攪拌した反応
15 物を室温に戻し、氷水中に注いで1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出
した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、
1, 4-ビス[4-[(1-ベンジルオキシウレイド)メチル]フェ
20 ノキシ]ブタン1.94gを得た。

(d) 1, 4-ビス[4-[(1-ベンジルオキシドウレイド)
メチル]フェノキシ]ブタン1.94gをジメチルホルムアミド-エ
タノール(8:1)45mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.29
gを加え、水素雰囲気下で22時間室温で攪拌した。触媒をセラ
25 イトを用いて濾去し、溶媒を減圧留去して1, 4-ビス[4-[(1-
ヒドロキシウレイド)メチル]フェノキシ]ブタン0.84gを得た。

(c) の目的物

質量分析値 (m/z) : 599 ($[M+H]^+$)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準) δ : 1.78-1.90 (4H, m),

5 3.90-4.00 (4H, m), 4.43 (4H, s),

4.72 (4H, s), 6.49 (4H, s),

6.68 (4H, d), 7.18 (4H, d),

7.33-7.39 (10H, m)

(d) の目的物

10 質量分析値 (m/z) : 419 ($[M+H]^+$)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準) δ : 1.78-1.90 (4H, m),

3.95-4.05 (4H, m), 4.43 (4H, s),

6.29 (4H, s), 6.87 (4H, d),

15 7.18 (4H, d), 9.26 (2H, s)

(e) 実施例 10 (c) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 4-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ブタン原料化合物 : 1, 4-ビス [4- [(1-ベンジルオキシウレイ
ド) メチル] フェノキシ] ブタン

20

融点 18.8~19.2°C

質量分析値 (m/z) : 469 ($[M-H]^-$)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準) δ : 1.80-1.95 (4H, m),

25 3.90-4.10 (4H, m), 4.71 (4H, s),

6.94 (4H, d), 7.24 (4H, d),

1 2 4 2 (2 H, b r s)

実施例 1 3

(a) 実施例 1 0 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

5 1, 6-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ヘキサ

質量分析値 (m/z) : 360 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.20-1.80 (8 H, m),

3.65-4.10 (8 H, m), 5.85 (2 H, t),

10 6.85 (4 H, d), 7.22 (4 H, d)

(b) 実施例 1 0 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 6-ビス [4-[(1-ヒドロキシウレイド) メチル] フェ

ノキシ] ヘキサ

質量分析値 (m/z) : 447 ($[M+H]^+$)

15 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.20-2.00 (8 H, m), 3.94 (4 H, t),

4.43 (4 H, s), 6.24 (4 H, s),

6.85 (4 H, d), 7.18 (4 H, d),

9.25 (2 H, s)

20 (c) 実施例 1 0 (c) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 6-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ

ジアゾリジンを 2-イル) メチル] フェノキシ] ヘキサ

融点 171~176°C

元素分析値 ($C_{24}H_{26}N_4O_8$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	57.83	5.26	11.24
実験値	57.52	5.23	10.96

質量分析値 (m/z) : 497 ($[M+H]^+$)

5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.40-1.50 (4H, m),
 1.65-1.75 (4H, m), 3.97 (4H, t),
 4.71 (4H, s), 6.93 (4H, d),
 7.24 (4H, d), 12.42 (2H, brs)

10 実施例 14

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

(E)-1, 4-ビス[4-(ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ]-2-ブテン

質量分析値 (m/z) : 331 ($[M+H]^+$)

15 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 3.79 (4H, m), 4.57 (4H, s),
 5.85 (2H, brs), 6.03-6.05 (2H, m),
 6.87 (4H, d), 7.23 (4H, d)

(b) 実施例 10 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

20 (E)-1, 4-ビス[4-[(1-ヒドロキシウレイド)メチル]フェノキシ]-2-ブテン

質量分析値 (m/z) : 417 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 4.44 (4H, m), 4.58 (4H, s),
 25 6.05 (2H, s), 6.31 (4H, s),
 6.88 (4H, d), 7.19 (4H, d),

9.68 (2H, brs)

(c) 実施例10(c)と同様にして以下の化合物を得た。

(E)-1,4-ビス[4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-
5 オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]-2-ブ
テン

融点 184~189℃

元素分析値 (C₂₂H₂₀N₄O₈として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	56.41	4.30	11.96
10 実験値	56.18	4.46	11.74

質量分析値 (m/z) : 467 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.60 (4H, t), 4.71 (4H, s),
6.06 (2H, s), 6.96 (4H, d),
15 7.26 (4H, d), 12.42 (2H, brs)

実施例15

(a) 実施例10(a)と同様にして以下の化合物を得た。

1,7-ビス[4-(ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ]ヘ
20 プタン

質量分析値 (m/z) : 374 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.30-1.50 (6H, m)
1.65-1.85 (4H, m)
3.92-3.98 (8H, m), 6.89 (4H, d),
25 7.30 (4H, d), 9.10 (2H, brs)

(b) 実施例10(b)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 7-ビス〔4-〔(1-ヒドロキシウレイド)メチル〕フェノキシ〕ヘプタン

質量分析値 (m/z) : 461 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

5 δ : 1.30-1.50 (6H, m)

1.65-1.85 (4H, m)

3.95 (4H, t), 4.42 (4H, s),

6.29 (2H, s), 6.86 (4H, d),

7.17 (4H, d), 9.25 (2H, s)

10 (c) 実施例10(c)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 7-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ヘプタン

融点 136~139℃

元素分析値 ($C_{25}H_{28}N_4O_8$ として)

15	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	58.59	5.51	10.93
実験値	58.34	5.53	10.79

質量分析値 (m/z) : 511 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

20 δ : 1.30-1.50 (6H, m),

1.60-1.85 (4H, m), 3.97 (4H, t),

4.71 (4H, s), 6.92 (4H, d),

7.24 (4H, d), 12.40 (2H, brs)

実施例16

25 (a) 実施例10(a)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス〔[4-(ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ]

メチル] ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 381 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

5 δ : 3.78 (4H, s), 5.10 (4H, s),
5.86 (2H, s), 6.95 (4H, d),
7.23 (4H, d), 7.40 (3H, s),
7.52 (1H, s)

(b) 実施例10(b)と同様にして以下の化合物を得た。

10 1,3-ビス[[4-[(1-ヒドロキシウレイド)メチル]フェノキシ]メチル]ベンゼン

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

15 δ : 4.44 (4H, s), 5.12 (4H, s),
6.30 (4H, s), 6.95 (4H, d),
7.20 (4H, d), 7.40 (3H, s),
7.53 (1H, s), 9.51 (2H, brs)

(c) 実施例10(c)と同様にして以下の化合物を得た。

1,3-ビス[[4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]メチル]ベンゼン

20 融点 189~193℃

元素分析値 ($C_{26}H_{22}N_4O_8 \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.20	4.39	10.62
実験値	59.16	4.29	10.47

25 質量分析値 (m/z) : 517 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 4.69 (4H, s), 5.12 (4H, s),
7.01 (4H, d), 7.26 (4H, d),
7.41 (3H, s), 7.54 (1H, s)

実施例 17

5 (a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 5-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -
3, 3-ジメチルペンタン

質量分析値 (m/z) : 375 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

10 δ : 1.04 (6H, s), 1.79 (4H, t),
3.92 (4H, s), 4.02 (4H, t),
6.83 (4H, d), 7.21 (4H, d),
7.26 (2H, s)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

15 1, 5-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] -3, 3-ジメチ
ルペンタン

質量分析値 (m/z) : 511 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

20 δ : 1.07 (6H, s), 1.81 (4H, t),
4.06 (4H, t), 4.73 (4H, s),
6.81 (4H, d), 7.24 (4H, d)

実施例 18

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

25 シス-1, 3-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキ
シ] シクロペンタン

質量分析値 (m/z) : 345 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.75-1.90 (2H, m),

2.05-2.25 (4H, m), 3.32 (4H, s),

5 3.77 (4H, s), 4.95 (2H, s),

5.84 (2H, brs), 6.84 (4H, d),

7.22 (4H, d)

(b) 実施例11(b)と同様にして以下の化合物を得た。

10 シス-1, 3-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-
オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] シクロペン
タン

融点 151~159°C

元素分析値 ($C_{22}H_{22}N_4O_8$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
15	理論値	57.26	4.60	11.61
	実験値	57.35	4.70	11.30

質量分析値 (m/z) : 481 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.75-1.90 (2H, m),

20 2.05-2.30 (4H, m), 4.71 (4H, s),

4.90-5.05 (2H, m), 6.93 (4H, d),

7.24 (2H, brs), 12.42 (2H, brs)

実施例19

(a) 実施例10(a)と同様にして以下の化合物を得た。

25 トランス-1, 3-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェ
ノキシ] シクロペンタン

質量分析値 (m/z) : 344 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.95 – 2.20 (6H, m), 3.91 (4H, s),

3.95 – 4.15 (2H, m),

5 4.70 – 4.85 (2H, m), 6.82 (4H, d),

7.18 (4H, d)

(b) 実施例11(b)と同様にして以下の化合物を得た。

トランス-1, 3-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2,
4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] シクロ
10 ペンタン

質量分析値 (m/z) : 481 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.74 – 1.78 (2H, m),

1.80 – 1.95 (2H, m),

15 1.95 – 2.10 (2H, m),

4.30 (4H, s), 4.75 – 4.85 (2H, m),

6.84 (4H, d), 7.16 (4H, d)

実施例20

(a) 実施例10(a)と同様にして以下の化合物を得た。

20 1, 8-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] オ
クタン

質量分析値 (m/z) : 389 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.25 – 1.50 (8H, m),

25 1.65 – 1.75 (4H, m), 3.78 (4H, s),

3.92 (4H, t), 6.83 (4H, d),

7.21 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 8-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] オクタン

5 融点 160~163℃

元素分析値 (C₂₆H₃₀N₄O₈として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.31	5.74	10.64
実験値	59.22	5.88	10.29

10 質量分析値 (m/z) : 525 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.25-1.45 (8H, m),
1.65-1.75 (4H, m), 3.95 (4H, t),
4.70 (4H, s), 6.92 (4H, d),
15 7.24 (4H, d), 12.40 (2H, brs)

実施例 21

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

2, 2-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] エ
チルエーテル

20 質量分析値 (m/z) : 349 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.74-3.82 (4H, m),
3.78 (4H, s), 4.07 (4H, t),
5.84 (2H, s), 6.87 (4H, d),
25 7.23 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

2, 2-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] エチルエーテル

融点 92~95℃

元素分析値 ($C_{22}H_{22}N_4O_8$ として)

5		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	54.34	4.94	10.56
	実験値	54.05	4.91	10.51

質量分析値 (m/z): 485 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

10 δ : 3.81 (4H, t), 4.11 (4H, t),
4.71 (4H, s), 6.95 (4H, d),
7.25 (4H, d), 12.45 (2H, brs)

実施例 22

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

15 1, 2-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] エ
タン

質量分析値 (m/z): 305 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

20 δ : 3.97 (4H, s), 4.10-4.50 (2H, m),
4.30 (4H, s), 6.95 (4H, d),
7.34 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 2-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] エタン

25 融点 203~206℃

元素分析値 ($C_{20}H_{18}N_4O_8$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	54.30	4.10	12.66
実験値	54.09	4.13	12.55

質量分析値 (m/z) : 441 ($[M-H]^-$)

5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 4.32 (4H, s), 4.72 (4H, s),

6.99 (4H, d), 7.27 (4H, d),

12.42 (2H, brs)

実施例 23

10 (a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] プロパン

質量分析値 (m/z) : 319 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

15 δ : 2.16 (2H, quint), 3.99 (4H, s),

3.90-4.20 (6H, m), 6.91 (4H, d),

7.31 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

20 1, 3-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] プロパン

融点 176~178°C

元素分析値 ($C_{21}H_{20}N_4O_8$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	55.26	4.42	12.28
25 実験値	55.10	4.33	12.05

質量分析値 (m/z) : 455 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2.16 (2H, quint), 4.13 (4H, t),
 4.71 (4H, t), 4.71 (4H, s),
 6.96 (4H, d), 7.25 (4H, d),
 12.41 (2H, brs)

実施例 24

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 10-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ]
 デカン

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 0.90-1.90 (12H, m),
 2.40-2.60 (4H, m), 3.80 (4H, m),
 3.60-4.35 (6H, m), 6.83 (4H, s),
 6.83 (4H, d), 7.22 (4H, d)

15 (b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 10-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] デカン

融点 153~158℃

元素分析値 (C₂₈H₃₄N₄O₈として)

20

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.64	6.18	10.10
実験値	60.55	6.22	9.59

質量分析値 (m/z) : 553 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

25 δ : 1.20-1.40 (12H, m),
 1.60-1.75 (4H, m), 3.95 (4H, t),

4.70 (4H, t), 6.92 (4H, d),
7.24 (4H, d), 12.41 (2H, brs)

実施例 25

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

5 1, 11-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ]
 ウンデカン

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

 δ : 0.90-1.90 (14H, m),
 2.40-2.65 (4H, m), 3.83 (4H, s),
10 3.60-4.20 (6H, m), 6.84 (4H, d),
 7.23 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

 1, 11-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキ
 サジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ウンデカン

15 融点 122~125℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

 δ : 1.20-1.45 (14H, m),
 1.60-1.75 (4H, m), 3.94 (4H, t),
 4.69 (4H, s), 6.91 (4H, d),
20 7.23 (4H, d)

実施例 26

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

 1, 12-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ]
 ドデカン

25 質量分析値 (m/z) : 445 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.00 - 1.90 (20H, m),
 3.60 - 4.10 (10H, m), 6.86 (4H, d),
 7.27 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

5 1, 12-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ドデカン

融点 220 ~ 228 °C

質量分析値 (m/z) : 558 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

10 δ : 1.20 - 1.45 (16H, m),
 1.63 - 1.75 (4H, m), 3.93 (4H, t),
 4.52 (4H, s), 6.83 (4H, d),
 7.20 (4H, d)

実施例 27

15 (a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

 1, 5-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -
 2, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロペンタン

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.81 (4H, s), 4.72 (4H, t),
 20 5.89 (4H, s), 6.99 (4H, d),
 7.28 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

 1, 5-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェニル] -2, 2, 3, 3,
 25 4, 4-ヘキサフルオロペンタン

融点 128 ~ 131 °C

質量分析値 (m/z) : 591 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 4.74 (4H, s), 4.78 (4H, t),

7.08 (4H, d), 7.30 (4H, d),

5 12.44 (2H, brs)

実施例 28

(a) 4-ブロモトルエン6.48gのテトラヒドロフラン40ml
の溶液に、 -70°C に冷却下、1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶
液24mlを滴下した。反応混合物を -70°C で1時間攪拌後、N,
10 N-ジメチル-N', N'-ジメトキシイソフタル酸ジアミド4.33
gのテトラヒドロフラン20mlの溶液を滴下した。反応混合物を
 -70°C で2時間攪拌後、1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出し
た。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチ
ルより再結晶して、1, 3-ジトルオイルベンゼン3.18gを得た。
15

質量分析値 (m/z) : 315 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 2.42 (6H, s), 7.39 (4H, d),

7.71 (4H, d), 7.76 (1H, t),

20 7.95-8.02 (3H, m)

(b) 1, 3-ジトルオイルベンゼン1.82gの四塩化炭素60
mlの溶液に、N-ブロモコハク酸イミド2.27gとアゾイソブチ
ロベンゾニトリル0.15gを加えた。反応混合物を2日間加熱還流
後、不溶物を濾別した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をヘキ
サン-酢酸エチルより再結晶して、1, 3-ビス(4-ブロモメチ
ルベンゾイル)ベンゼン1.63gを得た。
25

質量分析値 (m/z) : 471 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 4.80 (4H, s), 7.65 (4H, d),

7.76–7.86 (5H, m),

5 7.99–8.08 (3H, m)

(c) 実施例12(c)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4- [(1-ベンジルオキシウレイド) メチル]
ベンゾイル] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス (4-プロモメチルベンゾイル) ベン
10 ゼン

質量分析値 (m/z) : 643 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 4.71–4.72 (4H, m),

4.75–4.77 (4H, m),

15 7.28–7.49 (14H, m),

7.60–7.74 (5H, m),

7.98–8.18 (3H, m)

(d) 実施例12(d)と同様にして得られたヒドロキシ尿素体
を実施例10(c)と同様にして以下の化合物を得た。

20 1, 3-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] ベンジル] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス [4- [(1-ベンジルオキシウレイ
ド) メチル] ベンゾイル] ベンゼン

融点 230°C (分解)

25 質量分析値 (m/z) : 485 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 3.88 (4H, s), 4.45 (4H, s),
7.01 (2H, d), 7.12-7.21 (10H, m)

実施例 29

(a) 実施例 12 (c) と同様にして以下の化合物を得た。

5 1-ベンジルオキシ-1-(4-ニトロベンジル) 尿素

原料化合物 : 4-ニトロベンジルブロマイド、ベンジルオキシ尿
素

質量分析値 (m/z) : 302 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

10 δ : 4.71 (2H, s), 4.76 (2H, s),
5.24 (2H, brs), 7.27-7.40 (5H, m),
7.47 (2H, d), 8.18 (2H, d)

(b) 1-ベンジルオキシ-1-(4-ニトロベンジル) 尿素

4.76 g の酢酸エチル 80 ml の溶液に 10%パラジウム炭素 0.3
15 g を加えた。反応混合物を常圧水素雰囲気下、一晚攪拌後、不溶物を濾別した。溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製して、1-(4-アミノベンジル)-1-ベンジルオキシ尿素 1.82 g を得た。

20 質量分析値 (m/z) : 272 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 4.54 (2H, s), 4.65 (2H, s),
5.19 (2H, brs), 6.65 (2H, d),
7.17 (2H, d), 7.26-7.29 (2H, m),
25 7.33-7.37 (3H, m)

(c) 1-(4-アミノベンジル)-1-ベンジルオキシ尿素

1.79 g とトリエチルアミン 0.71 g のジクロロメタン 30 ml の
溶液に、イソフタル酸ジクロリド 0.70 g のジクロロメタン 15 ml
の溶液を氷冷下滴下した。反応混合物を室温下一晩攪拌後、1 N 塩
酸を加えた。生成した結晶を濾取し、水、ジクロロメタンで洗浄後、
5 乾燥して、N, N' -ビス〔4-〔(1-ベンジルオキシウレイド)
メチル〕フェニル〕イソフタル酸アミド 1.54 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 673 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

10 δ : 4.51 (4H, s), 4.75 (4H, s),
6.53 (4H, s), 7.27 (4H, d),
7.33-7.42 (10H, m), 7.68 (1H, t),
8.12 (2H, d), 8.51 (1H, s),
10.40 (2H, s)

15 (d) N, N' -ビス〔4-〔(1-ベンジルオキシウレイド)
メチル〕フェニル〕イソフタル酸アミド 1.53 g のジメチルホルム
アミド 30 ml とエタノール 30 ml の溶液に、ギ酸アンモニウム
2 g と 10% パラジウム炭素 0.3 g を加えた。反応混合物を室温下
一晩攪拌後、不溶物を濾別した。溶媒を減圧下留去し、得られた残
20 渣に水を加えた。生成した不溶物を濾取し、水、ジエチルエーテル
で洗浄後、乾燥して、N, N' -ビス〔4-〔(1-ヒドロキシウ
レイド)メチル〕フェニル〕イソフタル酸アミド 0.52 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 493 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

25 δ : 4.45 (4H, s), 6.35 (4H, s),
7.28 (4H, d), 7.67-7.75 (5H, m),
8.14 (2H, d), 8.53 (1H, s),

9.33 (2H, s), 10.40 (2H, s)

(e) 実施例10(c)と同様にして以下の化合物を得た。

N, N'-ビス[4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェニル]イソフタル酸アミド

原料化合物: N, N'-ビス[4-[(1-ヒドロキシウレイド)メチル]フェニル]イソフタル酸アミド

融点 300℃ (分解)

質量分析値 (m/z): 543 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 4.78 (4H, s), 7.35 (4H, d),
7.70 (1H, t), 7.81 (4H, d),
8.14 (2H, d), 8.53 (1H, s),
10.50 (2H, s), 12.44 (2H, s)

15 実施例30

(a) 実施例12(c)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス[4-[[1-(4-メトキシベンジルオキシ)ウレイド]メチル]ベンゾイル]ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス(4-プロモメチルベンゾイル)ベンゼン、4-メトキシベンジルオキシ尿素

質量分析値 (m/z): 703 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.73 (6H, s), 4.62 (4H, s),
4.71 (4H, s), 6.58 (4H, s),
6.90 (4H, d), 7.32 (4H, d),
7.43 (4H, d), 7.74-7.75 (5H, m),

7.98-8.02 (3H, m)

(b) 1, 3-ビス〔4-〔〔1-(4-メトキシベンジルオキシ)ウレイド〕メチル〕ベンゾイル〕ベンゼン1.47gに、アニソール10mlとトリフルオロ酢酸40mlを氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下30分、続いて室温下6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジエチルエーテルを加えた。生成した結晶を濾取し、乾燥して、1, 3-ビス〔4-〔(1-ヒドロキシウレイド)メチル〕ベンゾイル〕ベンゼン0.79gを得た。

質量分析値 (m/z) : 463 ([M+H]⁺)

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.63 (4H, s), 6.44 (4H, s),

7.48 (4H, d), 7.76-7.79 (5H, m),

7.99-8.04 (3H, m), 9.48 (2H, s)

(c) 実施例10(c)と同様にして以下の化合物を得た。

15 1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕ベンゾイル〕ベンゼン

原料化合物 : 1, 3-ビス〔4-〔(1-ヒドロキシウレイド)メチル〕ベンゾイル〕ベンゼン

融点 183~185°C

20 質量分析値 (m/z) : 513 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.93 (4H, s), 7.56 (4H, d),

7.79 (1H, t), 7.83 (4H, d),

8.01-8.06 (3H, m), 12.52 (2H, s)

25 実施例31

(a) 実施例10(a)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -
4-ニトロベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) - 4-ニ
トロベンゼン

5 質量分析値 (m/z): 398 ($[M+H]^+$)
核磁気共鳴スペクトル (CDCI₃, TMS内部標準)

δ : 3.82 (4H, br), 6.25 (1H, d),

6.58 (1H, dd), 6.84 (2H, d),

6.86 (2H, d), 7.13 (2H, d),

10 7.20 (2H, d), 7.89 (1H, d)

(b) 実施例10 (b)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4- [(1-ヒドロキシウレイド) メチル] フェ
ノキシ] - 4-ニトロベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フ
15 エノキシ] - 4-ニトロベンゼン

質量分析値 (m/z): 484 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-*d*₆, TMS内部標準)

δ : 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, s),

6.38 (4H, s), 6.58 (1H, d),

20 6.76 (1H, dd), 7.11 (2H, d),

7.12 (2H, d), 7.33 (2H, d)

7.35 (2H, d), 8.14 (1H, d)

9.36 (1H, s), 9.38 (1H, s)

(c) 実施例10 (c)と同様にして以下の化合物を得た。

25 1, 3-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] - 4-ニトロベン

ゼン

原料化合物：1, 3-ビス〔4-〔(1-ヒドロキシウレイド)
メチル〕フェノキシ〕-4-ニトロベンゼン

融点 187~189℃ (MeOH)

5 元素分析値 (C₂₄H₁₇N₅O₁₀として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	53.84	3.20	13.08
実験値	53.83	3.26	12.95

質量分析値 (m/z) : 534 ([M-H]⁻)

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.79 (2H, s), 4.81 (2H, s),
6.70 (1H, d), 6.85 (1H, dd),
7.12 (2H, d), 7.20 (2H, d),
7.40 (2H, d), 7.43 (2H, d)
15 8.17 (1H, d)

実施例 3.2

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス〔4-(ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ〕-5-クロロベンゼン

20 原料化合物：1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-5-クロロベンゼン

質量分析値 (m/z) : 387 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.87 (4H, s), 6.52 (1H, t),
25 6.78 (2H, d), 7.04 (4H, d),
7.40 (4H, d)

7.40 (4H, d)

実施例 33

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

2, 6-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ベンゾニトリル

原料化合物: 2, 6-ビス (4-ホルミルフェノキシ) ベンゾニトリル

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 3.91 (4H, s), 6.56 (2H, d),
7.15 (4H, d), 7.30 (1H, m),
7.46 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

2, 6-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ベンゾニトリル

原料化合物: 2, 6-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ベンゾニトリル

融点 173~175°C EtOH-H₂O

元素分析値 (C₂₅H₁₇N₅O₈ · 1/2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	57.26	3.46	13.35
実験値	57.20	3.47	13.13

質量分析値 (m/z): 514 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 4.84 (4H, s), 6.66 (2H, d),
7.25 (4H, d), 7.47 (4H, d),
7.57 (1H, t)

実施例 3 4

実施例 1 1 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

2, 4-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ベンゾニトリル

5 原料化合物: 2, 4-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フ
ェノキシ] ベンゾニトリル

融点 175~177°C EtOH-H₂O

質量分析値 (m/z): 514 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

10 δ: 4.80 (2H, s), 4.81 (2H, s),
7.53 (1H, s), 6.78 (1H, d),
7.16 (2H, d), 7.20 (2H, d),
7.38 (2H, d), 7.43 (2H, d),
7.89 (1H, d)

15 実施例 3 5

(a) 実施例 1 0 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -
5-メトキシベンゼン

20 原料化合物: 1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) -5-メ
トキシベンゼン

質量分析値 (m/z): 348 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

25 δ: 3.73 (3H, s), 3.96 (4H, s),
6.29 (3H, m), 7.00 (4H, d),
7.30 (4H, d)

(b) 実施例 1 1 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕-5-メトキシベ
ンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス〔4-(ヒドロキシアミノメチル)フ
エノキシ〕-5-メトキシベンゼン

アモルファス

質量分析値 (m/z): 519 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3.82 (3H, s), 4.76 (4H, s),
6.18 (1H, s), 6.36 (2H, s),
6.97 (2H, d), 7.29 (2H, d)

実施例 36

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス〔4-(ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ〕-
5-フルオロベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-5-フ
ルオロベンゼン

質量分析値 (m/z): 371 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.86 (4H, s), 6.35 (1H, m),
6.44 (1H, d), 6.56 (1H, d),
7.03 (4H, d), 7.39 (4H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕-5-フルオロベ
ンゼン

原料化合物：1, 3-ビス〔4-（ヒドロキシアミノメチル）フェノキシ〕-5-フルオロベンゼン

融点 182～184℃ MeOH

元素分析値（C₂₄H₁₇N₄O₃Fとして）

5		C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
	理論値	56.70	3.37	11.02	3.74
	実験値	56.58	3.51	10.97	3.72

質量分析値（m/z）：507（[M-H]⁻）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆, TMS内部標準）

10	δ : 4.79 (4H, s), 6.44 (1H, s), 6.62 (2H, d), 7.12 (4H, d), 7.39 (4H, d), 12.45 (2H, brs)
----	---

実施例 37

実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

15	1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕-4-プロモベンゼン
----	---

原料化合物：1, 3-ビス〔4-（ヒドロキシアミノメチル）フェノキシ〕-4-プロモベンゼン

20	アモルファス
----	--------

質量分析値（m/z）：568（[M-H]⁻）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆, TMS内部標準）

25	δ : 4.76 (4H, brs), 6.74 (1H, s), 6.79 (1H, dd), 7.00 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.73 (1H, d)
----	--

実施例 3 8

(a) 実施例 1 0 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

3, 5-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -
N, N-ジメチルアニリン

5 原料化合物: 3, 5-ビス (4-ホルミルフェノキシ) -N, N-
ジメチルアニリン

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 2.88 (6H, s), 3.90 (4H, s),

5.84 (1H, t), 6.14 (2H, d),

10 6.93 (4H, d), 7.21 (4H, d)

(b) 実施例 1 1 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

3, 5-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] -N, N-ジメチ
ルアニリン

15 原料化合物: 3, 5-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フ
ェノキシ] -N, N-ジメチルアニリン

アモルファス

質量分析値 (m/z): 534 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

20 δ : 2.84 (6H, s), 4.38 (4H, s),

5.81 (1H, s), 6.11 (2H, s),

6.95 (4H, d), 7.28 (4H, d)

実施例 3 9

(a) 実施例 1 0 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

25 2, 6-ビス [4-(ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ピ
リジン

原料化合物：2, 6-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ピリジン

質量分析値 (m/z) : 354 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

 δ : 3.86 (4 H, s), 6.56 (2 H, d),

5 7.04 (4H, d), 7.35 (4H, d).

7.82 (1H, t)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

2, 6-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ピリジン

10 原料化合物：2，6-ビス〔4-（ヒドロキシアミノメチル）フ
エノキシ〕ピリジン

アモルファス

質量分析値 (m/z) : 490 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

15 δ : 4.47 (4H, s), 6.59 (2H, d),

7.08 (4H, d), 7.31 (4H, d).

7.84 (1H, t)

实施例 40

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

20 1, 3-ビス [4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -
4-クロロベンゼン

原料化合物：1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-4-クロロベンゼン

核磁気共鳴スペクトル (CDC 1, , TMS 内部標準)

25 δ : 3.99 (4H, b r s), 6.6–6.8 (2H, m).

6.93 (4H, d-like),

7.22-7.53 (5H, m)

(b) 実施例11(b)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス[4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]-4-クロロベン
ゼン

原料化合物: 1, 3-ビス[4-(ヒドロキシアミノメチル)フ
ェノキシ]-4-クロロベンゼン

アモルファス

質量分析値(m/z): 523 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 4.40 (4H, s), 6.72 (1H, d),
6.78 (1H, dd), 6.95 (2H, d),
7.02 (2H, d), 7.31 (2H, d),
7.56 (1H, d)

15 実施例41

(a) 実施例10(a)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス[2-フルオロ-4-(ヒドロキシアミノメチル)
フェノキシ]ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス(2-フルオロ-4-ホルミルフェノ
キシ)ベンゼン

質量分析値(m/z): 389 ([M+H]⁺)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 3.87 (4H, s), 6.54 (1H, s),
6.61 (2H, d), 7.15-7.21 (4H, m),
7.33 (1H, t), 7.36 (2H, d)

(b) 実施例11(b)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル) メチル] -2-フルオロフェノキシ] ベ
ンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス [2-フルオロ-4-(ヒドロキシア
ミノメチル) フェノキシ] ベンゼン

融点 160~162°C CH₃ CN-H₂O

元素分析値 (C₂₄H₁₆N₄F₂O₈ · 1/4H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	54.30	3.13	10.55	7.16
10 実験値	54.49	3.30	10.34	6.89

質量分析値 (m/z): 525 ([M-H]⁻)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 4.81 (4H, s), 6.65 (1H, s),
6.70 (2H, d), 7.21-7.28 (4H, m),
15 7.33 (1H, t), 7.40 (2H, d)

実施例 42

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [2-クロロ-4-(ヒドロキシアミノメチル) フ
ェノキシ] ベンゼン

20 原料化合物: 1, 3-ビス (2-クロロ-4-ホルミルフェノキ
シ) ベンゼン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 3.96 (4H, s), 6.5-6.8 (3H, m),
7.00 (2H, d), 7.15-7.33 (3H, m),
25 7.43 (2H, s)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [2-クロロ-4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス [2-クロロ-4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ベンゼン

アモルファス

質量分析値 (m/z): 558 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 4.46 (4H, s), 6.58 (1H, t),
6.62 (2H, dd), 7.16 (2H, d),
7.30-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, s)

実施例 43

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [3-クロロ-4- (ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス (3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ) ベンゼン

質量分析値 (m/z): 421 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 4.10 (4H, s), 6.6-7.1 (7H, m),
7.22 (1H, m), 7.34 (2H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [3-クロロ-4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス [3-クロロ-4- (ヒドロキシアミ

ノメチル) フェノキシ] ベンゼン

アモルファス

質量分析値 (m/z) : 558 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 4.49 (4H, d), 6.80 (1H, s),
6.83 (2H, d), 7.06 (2H, dd),
7.16 (2H, d), 7.42 (1H, t),
7.48 (2H, d)

実施例 44


(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

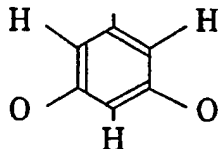
1, 3-ビス (4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ) - 5-メチルベンゼン

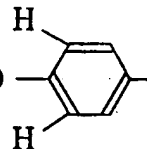
原料化合物 : 1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) - 5-メチルベンゼン

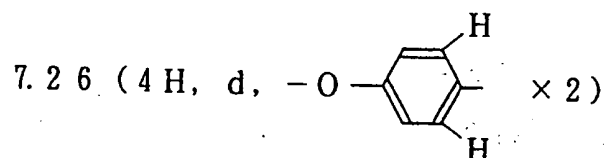
質量分析値 (m/z) : 366 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 2.24 (3H, s, -CH₃),
3.94 (4H, s,  $\times 2$),

6.25 - 6.60 (3H, m, ),

6.94 (4H, d, -O- $\times 2$),



(b) 実施例 10 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕-5-メチルベンゼン

原料化合物：1, 3-ビス(4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ)-5-メチルベンゼン


元素分析値 (C₂₅H₂₀N₄O₈ として)

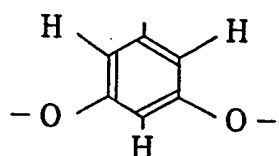
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.52	4.00	11.11
実験値	59.42	4.00	11.06

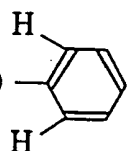
質量分析値 (m/z) : 503 ([M-H]⁻)

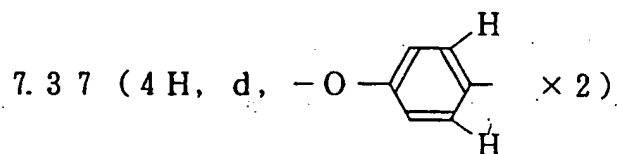
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2.25 (3H, s, -CH₃),

4.77 (4H, s, -CH₂-N × 2),

6.40-6.70 (3H, m, ),

7.05 (4H, d,  × 2),



実施例 45


(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

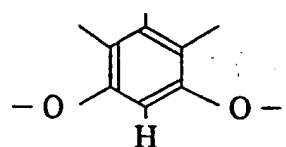
1, 3-ビス (4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ) - 4, 6-ジクロロベンゼン

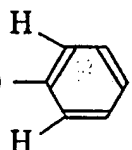
原料化合物 : 1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) - 4, 6-ジクロロベンゼン

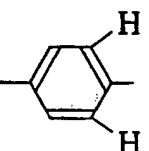
質量分析値 (m/z) : 421 ([M+H]⁺)

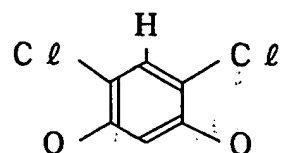
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.81 (4H, s,  × 2),

6.67 (1H, s, ),

6.93 (4H, d,  × 2),

7.31 (4H, d,  × 2),

7.95 (1H, s, ).

(b) 実施例 10 (b) と同様にして以下の化合物を得た。


1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕-4, 6-ジクロロベンゼン

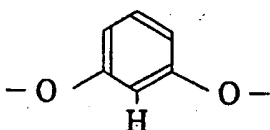
原料化合物：1, 3-ビス(4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ)-4, 6-ジクロロベンゼン

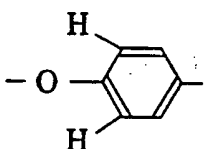
融点 217-8℃

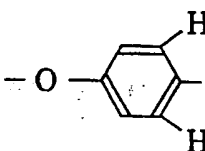
質量分析値 (m/z) : 557 ([M-H]⁻)

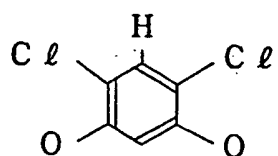
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 4.76 (4H, s,  CH₂-N × 2),

6.93 (1H, s, ),

7.02 (4H, d,  × 2),

7.34 (4H, d,  × 2),

7.99 (1H, s, ),

実施例 46

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス(4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ) - 4-エチルベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス(4-ホルミルフェノキシ) - 4-エチルベンゼン

質量分析値 (m/z): 381 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 1.19 (3H, t, $-CH_2CH_3$),

2.62 (2H, q, $-CH_2CH_3$),

3.90 (4H, s, $\text{>CH}_2-N \times 2$),

6.25-7.50 (11H, m, フェニル)

(b) 実施例10(b)と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス[4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ] - 4-エチルベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス(4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ) - 4-エチルベンゼン

質量分析値 (m/z): 517 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 1.13 (3H, t, $-CH_2CH_3$),

2.54 (2H, q, $-CH_2CH_3$),

4.75 (4H, s, $\text{>CH}_2-N \times 2$),

6.50-7.40 (1H, m, フェニル)

実施例47


(a) 実施例10(a)と同様にして以下の化合物を得た。

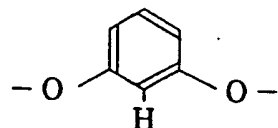
3, 5-ビス(4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ)ベンズアミド

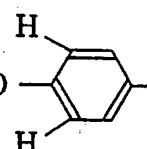
原料化合物: 3, 5-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ベンズアミド

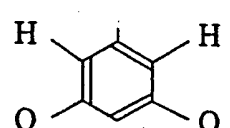
質量分析値 (m/z): 396 ($[M+H]^+$)

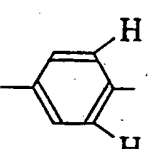
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 3.86 (4H, s,  $\times 2$)

6.70-6.73 (1H, m, ),

7.03 (4H, d,  $\times 2$),

7.22 (2H, d, ),

7.38 (4H, d,  $\times 2$)


(b) 実施例10(b)と同様にして以下の化合物を得た。

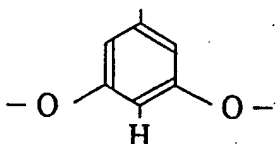
3, 5-ビス[4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]ベンズアミド

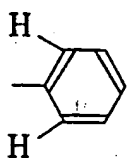
原料化合物: 3, 5-ビス(4-ヒドロキシアミノメチルフェノキシ)ベンズアミド

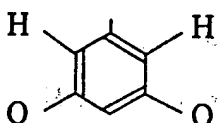
質量分析値 (m/z): 532 ($[M-H]^-$)

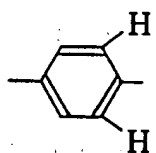
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 4.47 (4H, s,  CH_2 -N $\times 2$),

6.79 (1H, t, ),

7.05 (4H, d,  $\times 2$),

7.25 (2H, d, ),

7.34 (4H, d,  $\times 2$).

実施例 48

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4-(N-ヒドロキシアミノメチル)-2-トリフルオロメチルフェノキシ] ベンゼン

原料化合物 : 1, 3-ビス (4-ホルミル-2-トリフルオロメチルフェノキシ) ベンゼン

質量分析値 (m/z) : 489 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4.02 (4H, s), 6.50 (1H, t),
6.80 (2H, d), 6.96 (2H, d),

7.31 (1H, t), 7.45 (2H, d),
7.63 (2H, d)

(b) 実施例11(b)と同様にして以下の化合物を得た。

5 1, 3-ビス[4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサ
ジアゾリジン-2-イル)メチル]-2-トリフルオロメチルフェ
ノキシ]ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス[4-(N-ヒドロキシアミノメチル)
-2-トリフルオロメチルフェノキシ]ベンゼン

質量分析値(m/z): 625 ([M-H]⁻)

10 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 4.88 (4H, s), 6.83 (1H, t),
6.88 (2H, d), 7.18 (2H, d),
7.47 (1H, t), 7.65 (2H, d),
7.76 (2H, s), 12.50 (2H, brs)

15 実施例49

(a) 実施例10(a)と同様にして得られたヒドロキシルアミ
ン体を実施例11(b)と同様にして以下の化合物を得た。

20 1, 3-ビス[2, 6-ジフルオロ-4-[(3, 5-ジオキシ
-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]
ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス(2, 6-ジフルオロ-4-ホルミル
フェノキシ)ベンゼン

融点 > 300℃ (分解)

質量分析値(m/z): 561 ([M-H]⁻)

25 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 4.46 (4H, s), 6.60 (2H, dd),

6.67 (1H, t), 7.23 (4H, d),

7.31 (1H, t)

実施例 50

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

5 1, 3-ビス [4-(N-ヒドロキシアミノメチル) - 3-トリフルオロメチルフェノキシ] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス (4-ホルミル-3-トリフルオロメチルフェノキシ) ベンゼン

質量分析値 (m/z): 489 ([M+H]⁺)

10 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 4.17 (4H, s), 6.55 (1H, d),

6.80 (2H, d), 7.14 (2H, d),

7.31-7.35 (3H, m), 7.55 (2H, d)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

15 1, 3-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] - 3-トリフルオロメチルフェノキシ] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス [4-(N-ヒドロキシアミノメチル) - 3-トリフルオロメチルフェノキシ] ベンゼン

20 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 4.61 (4H, s), 6.87-6.90 (3H, m),

7.36-7.39 (4H, m), 7.46 (1H, t),

7.69 (2H, d)

実施例 51

25 (a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

3-[4-(N-ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] -N-

[4-(N-ヒドロキシアミノメチル)フェニル]-N-メチルアニリン

原料化合物: 3-(4-ホルミルフェノキシ)-4-(4-ホルミルフェニル)-N-メチルアニリン

5 質量分析値 (m/z): 366 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3.26 (3H, s), 3.95 (4H, s),

6.43 (1H, s), 6.53 (1H, d),

6.65 (1H, d), 6.95 (2H, d),

10 7.02 (2H, d), 7.15-7.30 (5H, m)

(b) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

3-[4-(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ-N-[4-(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェニル-N-メチルアニリン

15

原料化合物: 3-[4-(N-ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ]-N-[4-(N-ヒドロキシアミノメチル)フェニル]-N-メチルアニリン

質量分析値 (m/z): 502 ($[M-H]^-$)

20 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.25 (3H, s), 4.70 (2H, s),

4.73 (2H, s), 6.51 (1H, d),

6.62 (1H, t), 6.74 (1H, d),

7.01 (2H, d), 7.09 (2H, d),

25 7.23-7.27 (3H, m), 7.33 (2H, d)

実施例 52

(a) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

1, 3-ビス [4-(N-ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ベンゼン

原料化合物: 1, 3-ビス (4-ホルミルフェノキシ) ベンゼン

5 融点 110~114℃

質量分析値 (m/z): 353 ($[M+1]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 3.84 (4H, s), 5.98 (2H, s),

6.55 (1H, t, $J=2.44$ Hz),

10 6.69 (2H, dd, $J=2.44$ and 8.32 Hz),

6.99 (4H, d, $J=8.28$ Hz), 7.24 (2H, s),

7.34 (1H, d, $J=8.32$ Hz),

7.35 (4H, d, $J=8.28$ Hz)

15 (b) 1, 3-ビス [4-(N-ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ] ベンゼン 0.704 g をテトラヒドロフラン 21 ml に溶解

し、アルゴン雰囲気下、氷冷でクロロカルボニルイソシアナート

0.354 ml を滴下した。同温にて 10 分間攪拌後、室温で 2 時間

攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1)

20 溶出分画より 1, 3-ビス [4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2,

4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] ベンゼ

ン 0.44 g を得た。

理化学的性状は実施例 55 b の標品と同一物であることを示した。

実施例 53

25 1, 3-ビス [4-(N-ヒドロキシアミノメチル) フェノキシ]

ベンゼン 1.76 g をテトラヒドロフラン 35 ml に溶解し、アルゴ

ン雰囲気下、氷冷でn-ブトキシカルボニルイソシアナート1.65 gを滴下した。同温にて30分間攪拌後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。1N-塩酸を加え、溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1)溶出分画より、1, 3-ビス[4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]ベンゼン1.0 gを得た。

理化学的性状は実施例55bの標品と同一物であることを示した。

実施例54

10 フェノール3.76 gをテトラヒドロフラン15 mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、室温にてエトキシカルボニルイソシアナート1.24 mlを滴下した。同温にて3時間攪拌した後、1, 3-ビス[4-(N-ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ]ベンゼン1.41 gを加え、1時間攪拌した。さらにトリエチルアミンを3滴加え、60
15 ℃で16時間攪拌した後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下滴下し、室温で1時間攪拌した。1N-塩酸を加え溶媒留去し、得られた残渣に水を加え粗結晶0.8 gを得た。さらにジエチルエーテル、エタノールを用いて洗浄し、1, 3-ビス[4-[(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]
20 フェノキシ]ベンゼン0.4 gを得た。

理化学的性状は実施例55bの標品と同一物であることを示した。

実施例55

(a) 1, 3-ビス[4-(ヒドロキシアミノメチル)フェノキシ]ベンゼン1.06 gをテトラヒドロフラン10 mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、氷冷でエトキシカルボニルイソシアナート0.68
25 mlを滴下した。室温にて2時間30分攪拌後、生じた結晶を濾取

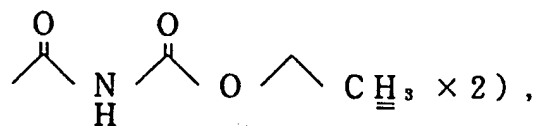
し、ジエチルエーテル、エタノールを用いて洗浄し、1, 3-ビス
[4-[1-(3-エトキシカルボニル-1-ヒドロキシウレニレ
ン)メチル]フェノキシ]ベンゼン1.09gを得た。

融点 145~148℃

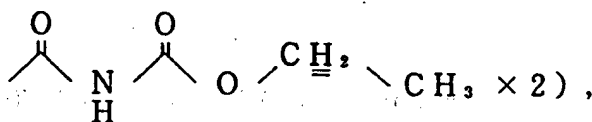
質量分析値 (m/z) : 583 ($[M+H]^+$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

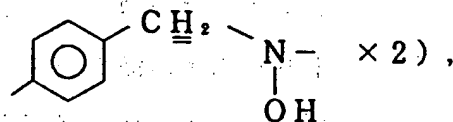
δ : 1.20 (6H, t, $J=6.84$ Hz,



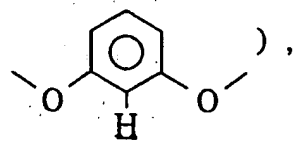
4.10 (4H, q, $J=6.84$ Hz,



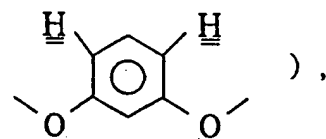
4.59 (4H, s,



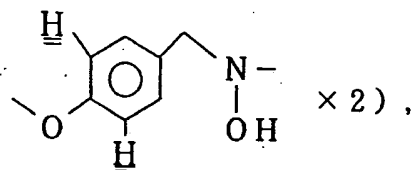
6.59 (1H, t, $J=2.44$ Hz,



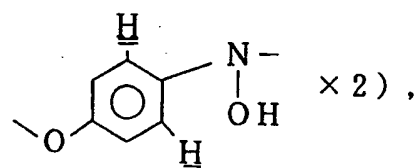
6.71 (2H, dd, $J=2.44$ and 8.32 Hz,



7.03 (4H, d, $J = 8.28 \text{ Hz}$,



7.31 (4H, d, $J = 8.28 \text{ Hz}$



7.32–7.38 (1H, m), 9.14 (2H, s),

9.95 (2H, s)

(b) 1, 3-ビス〔4-〔1-(3-エトキシカルボニル-1-ヒドロキシウレニレン)メチル〕フェノキシ〕ベンゼン0.85gをテトラヒドロフラン8.5mlに分散し、氷冷下、1N-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。さらに1N-塩酸を加えた後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加えた。生じた結晶を濾取した後、酢酸から再結晶して、1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ベンゼン0.35gを得た。

融点 182~184℃

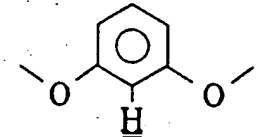
元素分析値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$ として)

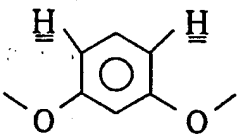
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	58.78	3.70	11.42
実験値	58.77	3.83	11.37

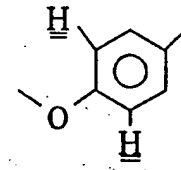
質量分析値 (m/z) : 489 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

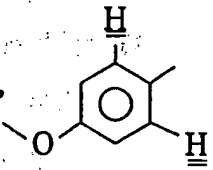
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

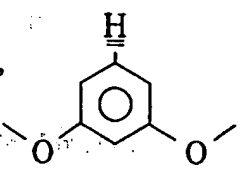
δ : 4.78 (4H, s,  $\times 2$),

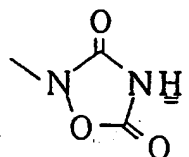
6.66 (1H, t, $J = 2.44$ Hz, ),

6.77 (2H, dd, $J = 2.44$ and 8.32 Hz, ),

7.07 (4H, d, $J = 8.28$ Hz,  $\times 2$),

7.37 (4H, d, $J = 8.28$ Hz,  $\times 2$),

7.40 (1H, d, $J = 8.32$ Hz, ),

12.45 (2H, brs,  $\times 2$)

実施例 5 6

(a) 参考例 2 2 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

ビス (4-ホルミルフェニル) メチルアミン

質量分析値 (m/z) : 240 ($[M+H]^+$)

5 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 3.49 (3H, s), 7.19 (4H, d),

7.83 (4H, d), 9.90 (2H, s)

(b) 実施例 1 0 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

ビス (4-ヒドロキシアミノメチルフェニル) メチルアミン

10 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 3.26 (3H, s), 3.92 (4H, s),

5.40 (2H, brs), 6.94 (4H, d),

7.20 (4H, d)

(c) 実施例 1 1 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

15 ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリ
ジン-2-イル) メチル] フェニル] メチルアミン

質量分析値 (m/z) : 410 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 3.27 (3H, s), 4.72 (4H, s),

20 7.02 (4H, d), 7.25 (4H, d),

12.42 (2H, brs)

元素分析値 ($C_{19}H_{17}N_5O_6$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	55.47	4.17	17.02
25 実験値	55.20	4.08	16.85

実施例 5 7

(a) 参考例 2 2 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

ビス (4-ホルミルフェニル) スルフィド

質量分析値 (m/z) : 243 ($[M+H]^+$)

5 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 7.48 (4H, d), 7.85 (4H, d),

10.00 (2H, s)

(b) 実施例 10 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

ビス (4-ヒドロキシアミノメチルフェニル) スルフィド

10 核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 3.84 (4H, s), 6.01 (2H, s),

7.20-7.40 (8H, m)

(c) 実施例 11 (b) と同様にして以下の化合物を得た。

15 ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリ
ジン-2-イル) メチル] フェニル] スルフィド

質量分析値 (m/z) : 413 ($[M-H]^-$)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 4.79 (4H, s), 7.36 (8H, s),

12.46 (2H, brs)

20 元素分析値 ($C_{18}H_{14}N_4O_6S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	52.17	3.41	13.52	7.74
実験値	52.17	3.47	13.22	7.73

実施例 5 8

25 ビス [4- [(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリ
ジン-2-イル) メチル] フェニル] チオエーテル 910mg とジ

クロロメタン 5 ml の混合物に室温で、メタクロロ過安息香酸 1.76 g を加え 15 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、ジクロロメタンで洗浄後、乾燥し、ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェニル〕スルホン
5 73.0 mg を得た。

質量分析値 (m/z): 445 ($[M-H]^+$)

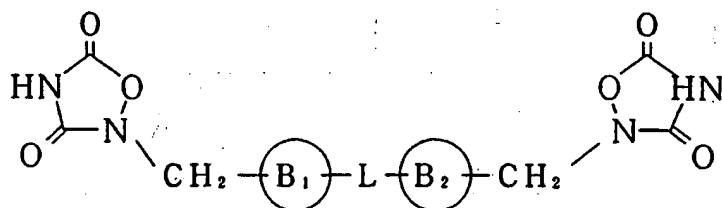
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 4.90 (4H, s), 7.60 (4H, d),

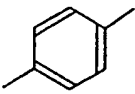

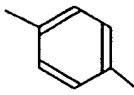


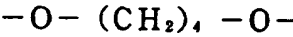
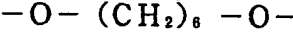


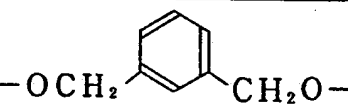
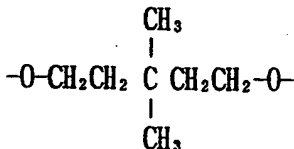
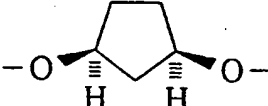
8.00 (4H, d), 12.50 (2H, br s)

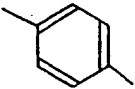
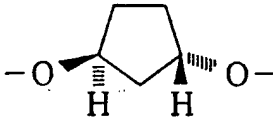
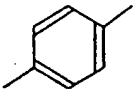
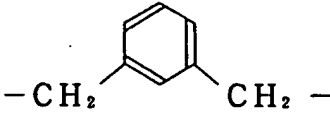
10 以下実施例で得られた化合物の構造を表 2 に示す。

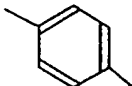

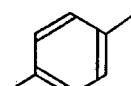

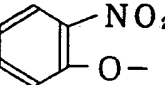
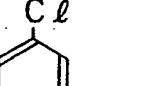
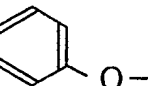
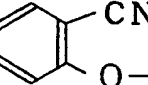
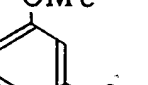

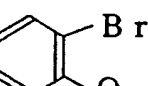
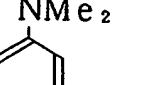
表 2

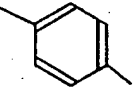
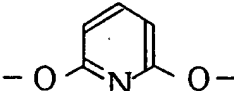
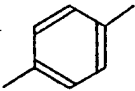
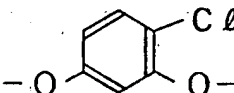
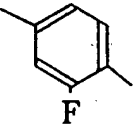
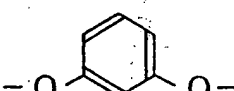
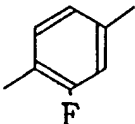
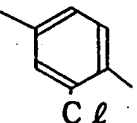
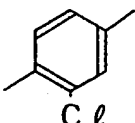

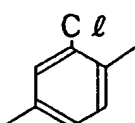
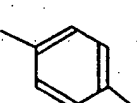
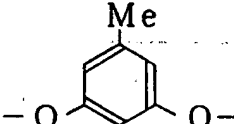
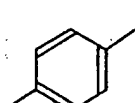
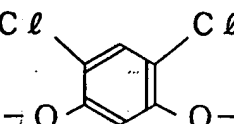
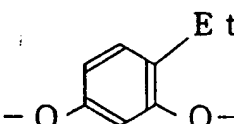
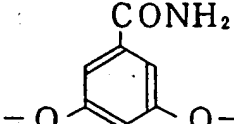



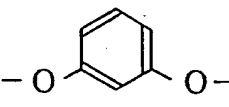

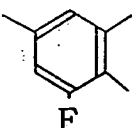
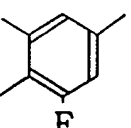
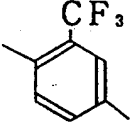
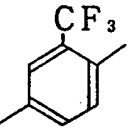
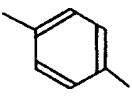
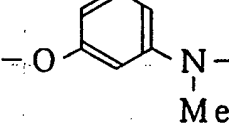
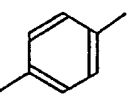
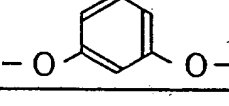


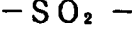
実施例 番 号	(B ₁)	L	(B ₂)
1		-O-	
2	"	-CH ₂ -	"
3	"		"
4	"	-O--O-	"
5	"	-O-(CH ₂) ₅ -O-	"
6	"	-O--O-	"
7	"	-OCH ₂ --CH ₂ O-	"
8	"	-O--O-	"

実施例 番 号	B ₁	L	B ₂
9			
10	"		"
11	"		"
12	"		"
13	"		"
14	"		"
15	"		"
16	"		"
17	"		"
18	"		"

実施例 番 号	B ₁	L	B ₂
19			
20	"	$-O-(CH_2)_8-O-$	"
21	"	$-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$	"
22	"	$-O-(CH_2)_2-O-$	"
23	"	$-O-(CH_2)_3-O-$	"
24	"	$-O-(CH_2)_{10}-O-$	"
25	"	$-O-(CH_2)_{11}-O-$	"
26	"	$-O-(CH_2)_{12}-O-$	"
27	"	$ \begin{array}{c} F \quad F \quad F \\ \quad \quad \\ -OCH_2-C-C-C-CH_2O- \\ \quad \quad \\ F \quad F \quad F \end{array} $	"
28	"		"

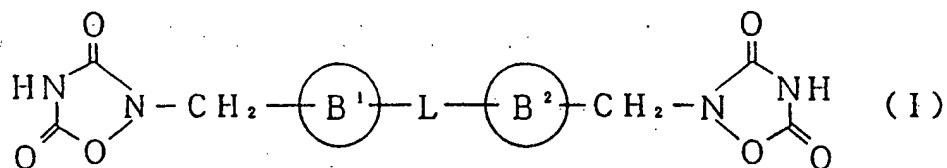
実施例 番 号	(B ₁)	L	(B ₂)
29		-NHCO-  -CONH-	
30	"	-CO-  -CO-	"
31	"	-O-  -O-	"
32	"	-O-  -O-	"
33	"	-O-  -O-	"
34	"	-O-  -O-	"
35	"	-O-  -O-	"
36	"	-O-  -O-	"
37	"	-O-  -O-	"
38	"	-O-  -O-	"

実施例 番 号	(B ₁)	L	(B ₂)
39			
40	"		"
41			
42		"	
43		"	
44			
45	"		"
46	"		"
47	"		"

実施例 番 号	(B ₁)	L	(B ₂)
48			
49		"	
50		"	
51			
52	"		"
53	"	"	"
54	"	"	"
55	"	"	"
56	"		"
57	"		"
58	"		"

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるビスオキサジアゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

B^1 及び B^2 : 同一又は異って、置換されていてもよい

フェニレン基、

L : (1) 酸素原子、

(2) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ で示される基、

(3) 式 $-\text{S}(\text{O})_n-$ で示される基、

(4) 式 $-\text{CO}-$ で示される基、

(5) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CON}- \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{NCO}- \end{array}$ で示される基、

(6) それぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基、又は

(7) 式 $-\text{L}^1 - \text{A} - \text{L}^2 -$ で示される基、

R^1 : 水素原子又は低級アルキル基、

n : 0、1 又は 2、

R^2 : 水素原子又は低級アルキル基、

L^1 及び L^2 : 同一又は異って、

(1) 酸素原子、

(2) 式 $\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ -N- \end{array}$ で示される基 (R^1 は前記の意味を表わす)、

(3) 式 $-S(O)_n-$ で示される基 (n は前記の意味を表わす)、

(4) 式 $-CO-$ で示される基、

(5) 式 $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ -CON- \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ -NCO- \end{array}$ で示される基 (R^2 は前記の意味を表わす)、又は

(6) それぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基、

$\text{---}(\text{A})\text{---}$: 置換されていてもよいシクロアルカンジイル基、アリーレン基又はピリジンジイル基)

2. $\text{---}(\text{B}^1)\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{B}^2)\text{---}$ 及び $\text{---}(\text{A})\text{---}$ の置換される場合の置換基が、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル置換アミノ基、カルバモイル基及び低級アルキル置換カルバモイル基からなる群より選択された一又は二以上であり、 L 、 L^1 及び L^2 の置換される場合の置換基がハロゲン原子である請求項 1 記載の化合物。

3. $\text{---}(\text{B}^1)\text{---}$ 及び $\text{---}(\text{B}^2)\text{---}$ が、同一又は異って、ハロゲン原子、低級アルキル基及びハロゲノ低級アルキル基からなる群より選択され

た一又は二以上の置換基で置換されていてもよいフェニレン基で、
 Lが 1) それぞれ、酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、一又は二以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基、又は 2) 式 $-L^1 - \textcircled{A} - L^2 -$ で示される基であって、 L^1 及び L^2 が、同一又は異って、それぞれ、酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、一又は二以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基で、かつ \textcircled{A} が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル置換アミノ基、カルバモイル基及び低級アルキル置換カルバモイル基からなる群より選択された 1 又は 2 以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルカンジイル基、アリーレン基又はピリジンジイル基である請求項 2 記載の化合物。

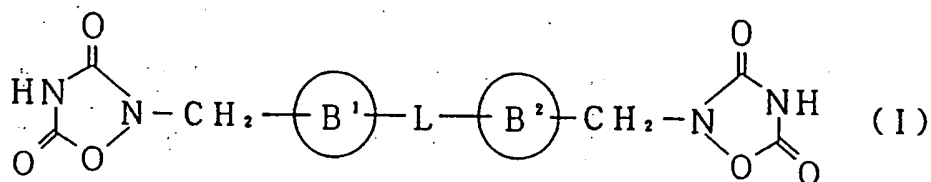
4. 1, 3-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ベンゼン又はその製薬学的に許容される塩。

5. 1, 4-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕-2-ブテン又はその製薬学的に許容される塩。

6. 1, 9-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕ノナン又はその製薬学的に許容される塩。

7. 幾何異性形である請求項 5 記載の化合物。

8. 下記一般式 (I) で示されるビスオキサジアゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

B^1 及び B^2 : 同一又は異って、置換されていてもよい

フェニレン基、

L : (1) 酸素原子、

(2) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ で示される基、

(3) 式 $-\text{S}(\text{O})_n-$ で示される基、

(4) 式 $-\text{CO}-$ で示される基、

(5) 式 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CON}- \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{NCO}- \end{array}$ で示される基、

(6) それぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基、又は

(7) 式 $-\text{L}^1 - \text{A} - \text{L}^2 -$ で示される基、

R^1 : 水素原子又は低級アルキル基、

n : 0、1又は2、

R^2 : 水素原子又は低級アルキル基、

L^1 及び L^2 : 同一又は異って、

(1) 酸素原子、

(2) 式 $\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ -N- \end{array}$ で示される基 (R^1 は前記の意味を表わす)、

(3) 式 $-S(O)_n-$ で示される基 (n は前記の意味を表わす)、

(4) 式 $-CO-$ で示される基、

(5) 式 $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ -CON- \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ -NCO- \end{array}$ で示される基 (R^2 は前記の意味を表わす)、又は

(6) それぞれ酸素原子及び／又は硫黄原子で中断されていてもよく、置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基、

(A) : 置換されていてもよいシクロアルカンジイル基、アリーレン基又はピリジンジイル基]

9. インシュリン感受性増強剤である請求項 8 記載の医薬組成物。

10. 血糖低下剤である請求項 8 記載の医薬組成物。

11. 糖尿病及び／又は糖尿病合併症の予防及び／又は治療剤である請求項 8 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D271/06, 413/14, A61K31/41, 31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D271/06, 413/14, A61K31/41, 31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, A1, 92/03425 (Pfizer Inc.), March 5, 1992 (05. 03. 92) & EP, A, 544696 & JP, A, 5-508654	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 6, 1994 (06. 06. 94)

Date of mailing of the international search report

June 28, 1994 (28. 06. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl. C07D271/06, 413/14, A61K31/41, 31/44</p>								
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl. C07D271/06, 413/14, A61K31/41, 31/44</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>								
<p>国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)</p> <p>CAS ONLINE</p>								
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO, A1, 92/03425 (Pfizer Inc.), 5. 3月, 1992 (05. 03. 92) &EP, A, 544696 & JP, A, 5-508654</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	A	WO, A1, 92/03425 (Pfizer Inc.), 5. 3月, 1992 (05. 03. 92) &EP, A, 544696 & JP, A, 5-508654	1-11
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号						
A	WO, A1, 92/03425 (Pfizer Inc.), 5. 3月, 1992 (05. 03. 92) &EP, A, 544696 & JP, A, 5-508654	1-11						
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>								
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p>								
<p>国際調査を完了した日</p> <p>06. 06. 94</p>		<p>国際調査報告の発送日</p>						
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>松浦新司</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3453</p>						

